

JP1996183787A

1996-7-16

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平8-183787

(43)【公開日】

平成8年(1996)7月16日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 8 - 183787

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) July 16 days

Public Availability

(43)【公開日】

平成8年(1996)7月16日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) July 16 days

Technical

(54)【発明の名称】

新規ピラゾール誘導体

(51)【国際特許分類第6版】

C07D471/04 108

A61K 31/415 ADY

31/435

31/44

31/52

31/535

31/54

C07D401/14 231

403/04 231

409/14 231

473/00

473/30

473/40

//(C07D401/14

213:16

231:12

235:08)

(C07D403/04

(54) [Title of Invention]

NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVE

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D471/04 108

A61K 31/415 ADY

31/435

31/44

31/52

31/535

31/54

C07D401/14 2 31

403/04231

409/14231

473/00

473/30

473/40

C07D401/14 /

213: 16

231: 12

235: 08)

C07D403/04

231:12

235:08)

(C07D409/14

231:12

235:08

333:10)

【請求項の数】

14

【出願形態】

OL

【全頁数】

38

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平6-328129

(22)【出願日】

平成6年(1994)12月28日

Parties

Applicants

(71)【出願人】

【識別番号】

000000217

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

甲斐 康信

【住所又は居所】

茨城県新治郡新治村大字田土部2084-2

231: 12

235: 08)

C07D409/14

231: 12

235: 08

333: 10)

[Number of Claims]

14

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

38

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 6 - 328129

(22) [Application Date]

1994 (1994) December 28 days

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000000217

[Name]

EISAI CO. LTD. (DB 69-054-9845)

[Address]

Tokyo Prefecture Bunkyo-ku Koishikawa 4-6-10

(72) [Inventor]

[Name]

Kai Yasunobu

[Address]

Ibaraki Prefecture Niihari-gun Niihari village Oaza rice field
Tsuchibe 2084 - 2

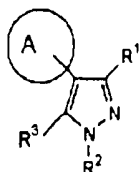
| | |
|-----------------------------|--|
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 鶴岡 明彦 | Tsuruoka Akihiko |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 茨城県つくば市吾妻3-19-1-2-203 | Ibaraki Prefecture Tsukuba City Azuma 3 - 19 - 1 - 2 - 203 |
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 柳澤 学 | Willow Sawa study |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 茨城県つくば市天久保2-23-5メゾン学園302 | Ibāraki Prefecture Tsukuba City Amakubo 2 - 23 - 5 Maison Gakuen 302 |
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 竹内 均 | Takeuchi equal |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 茨城県土浦市田中1-3-26 | Ibaraki Prefecture Tsuchiura City Tanaka 1 - 3 - 26 |
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 谷口 博之 | Taniguchi Hiroyuki |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 茨城県つくば市吾妻4-14-5-502 | Ibaraki prefecture Tsukuba City Azuma 4 - 14 - 5 - 502 |
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 田辺 一教 | Tanabe one teaching |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 茨城県つくば市東光台1-16-2スカイハイツC-103 | Ibaraki Prefecture Tsukuba City Tokodai 1 - 16 - 2 Sky Heights C - 103 |
| (72)【発明者】 | (72) [Inventor] |
| 【氏名】 | [Name] |
| 山中 基資 | Yamanaka basic resources |
| 【住所又は居所】 | [Address] |
| 千葉県我孫子市つくし野6-22-5 | Chiba Prefecture our Sunzi city Tsukushino 6 - 22 - 5 |
| Abstract | |
| (57)【要約】 | (57) [Abstract] |
| 【目的】 | [Objective] |
| 本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な | this invention offers useful novel pyrazole derivative or its |

新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などを提供することを目的とする。

【構成】

下記一般式で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【化 1】



〔式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、 R^1 は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕

【効果】

上記化合物は抗ヘルペスウイルス作用を有し、医薬として有用である。

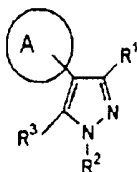
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



〔式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、 R^1 は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 R^2 は水素原子、低級ア

salt, and those manufacturing method etc makes objective as anti- Herpesviridae agent.

[Constitution]

pyrazole derivative or its salt, which is displayed with below-mentioned General Formula

[Chemical Formula 1]

{In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more be possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R^1 lower alkyl group or hasbeen allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, as for R^2 protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group, R^3 shows hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl group respectively. }

[Effect(s)]

Above-mentioned compound has anti- Herpesviridae action, it is useful as the medicine.

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula

[Chemical Formula 1]

pyrazole derivative or its salt, which is displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more be possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R^1 lower alkyl group or hasbeen allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted

ルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。)で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 2】

環 A が、1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい、5 員環と 6 員環の縮合環である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 3】

環 A がベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンである請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 4】

環 A がベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンであり、 R^1 が低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環であり、 R^2 および R^3 が水素原子である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 5】

環 A または R^1 の置換基がハロゲン原子である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその塩。

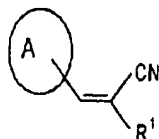
【請求項 6】

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、1-メチル-6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール、1-メチル-6-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾールまたは 2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-メチルプリンである請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 7】

一般式

【化 2】



aromatic ring of 1 or more, as for R^1 protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group, R^1 shows hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl group respectively. }

[Claim 2]

ring A, has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted, 5-member ring of 1 or more and pyrazole derivative or its salt, which is stated in the Claim 1 which is a fused ring 6-member ring

[Claim 3]

pyrazole derivative or its salt, which is stated in Claim 1 where ring A is benzimidazole, imidazo pyridine or purine

[Claim 4]

ring A with benzimidazole, imidazo pyridine or purine, R^1 lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, with optionally substituted aromatic ring of 1 or more, pyrazole derivative or its salt, which is stated in Claim 1 where R^2 and the R^3 are hydrogen atom

[Claim 5]

pyrazole derivative or its salt, which is stated in Claim 1 where substituent of ring A or R^1 is halogen atom

[Claim 6]

6 - (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) imidazo {1 and 2 -a } pyridine, 3- chloro-6- (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) imidazo {1 and 2 -a } pyridine, 1- methyl-6- {3 - (4 -methoxyphenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole, 1- methyl-6- {3 - (2 and 4 -difluoro phenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole or 2 -{3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - 9 -methyl purine pyrazole derivative or its salt, which is stated in Claim 1 which is

[Claim 7]

General Formula

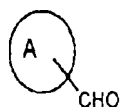
[Chemical Formula 2]

[式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 8】

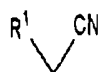
一般式

【化 3】



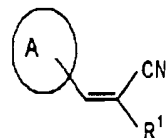
[式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す]で表される化合物と一般式

【化 4】



[式中、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。]で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

【化 5】



[式中、環 A、R¹ は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 9】

一般式

【化 6】

compound or its salt, which is displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more respectively shows. }

[Claim 8]

General Formula

[Chemical Formula 3]

compound and General Formula which are displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more shows }

[Chemical Formula 4]

compound which is displayed with {In Formula, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more shows. } it reacts General Formula which is made feature

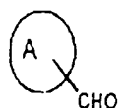
[Chemical Formula 5]

manufacturing method, of compound or its salt which is displayed with {In Formula, ring A、R¹ shows definition and same group the description above respectively. }

[Claim 9]

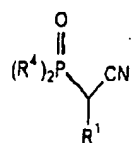
General Formula

[Chemical Formula 6]



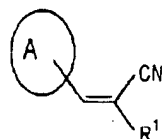
[式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す]で表される化合物と一般式

[化 7]



[式中、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R⁴ は低級アルコキシ基をそれぞれ示す。]で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

[化 8]

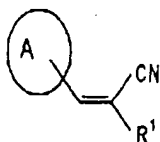


[式中、環 A、R¹ は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 10】

一般式

[化 9]



[式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有し

compound and General Formula which are displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more shows}

[Chemical Formula 7]

compound which is displayed with {In Formula, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, R⁴ shows lower alkoxy group respectively. } it reacts General Formula which is made feature

[Chemical Formula 8]

manufacturing method. of compound or its salt which is displayed with {In Formula, ring A、R¹ shows definition and same group the description above respectively. }

【Claim 10】

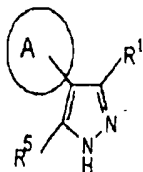
General Formula

[Chemical Formula 9]

compound and trimethylsilyl diazomethane which are displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been

ていてもよい芳香環をそれぞれ示す。)で表される化合物とトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させることを特徴とする一般式

【化 10】

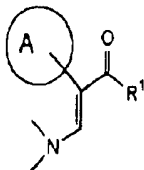


〔式中、環 A、R¹ は前記の定義と同じ基を、R⁵ は水素原子またはトリメチルシリル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項 11】

一般式

【化 11】



〔式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物と一般式

【化 12】



〔式中、R² は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

【化 13】

allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more respectively shows. } it reacts the General Formula which is made feature

[Chemical Formula 10]

manufacturing method. of pyrazole derivative or its salt which is displayed with {In Formula, as for ring A, R¹ definition and same group the description above, as for R⁵ hydrogen atom or trimethylsilyl group is shown respectively. }

[Claim 11]

General Formula

[Chemical Formula 11]

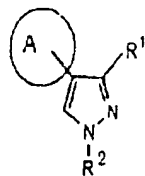
compound and General Formula which are displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more respectively shows. }

[Chemical Formula 12]



compound which is displayed with {In Formula, R² shows protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group. } it reacts General Formula which is made feature

[Chemical Formula 13]

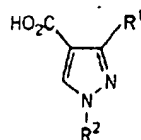


〔式中、環 A、R¹、R² は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項 12】

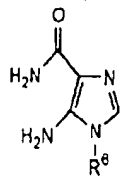
一般式

〔化 14〕



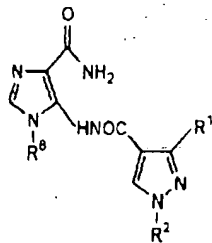
〔式中、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R² は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基をそれぞれ示す。〕で表される化合物と一般式

〔化 15〕



〔式中、R⁶ は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

〔化 16〕



manufacturing method. of pyrazole derivative or its salt which is displayed with {In Formula, ring A、R¹、R² shows definition and same group thedescription above respectively. }

[Claim 12]

General Formula

[Chemical Formula 14]

compound and General Formula which are displayed with {In Formula, R¹ lower alkyl group or has been allowed to havepossessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, R² shows protecting group of hydrogen atom、 lower alkyl group or amino group respectively. }

[Chemical Formula 15]

compound which is displayed with {In Formula, R⁶ shows hydrogen atom or lower alkyl group. } it reacts General Formula which is made feature

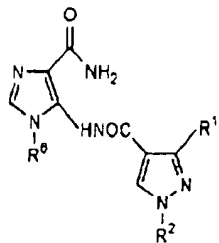
[Chemical Formula 16]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。]で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項 13】

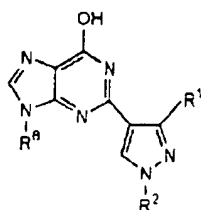
一般式

【化 17】



[式中、 R^1 は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は水素原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。]で表される化合物を開環させることを特徴とする一般式

【化 18】

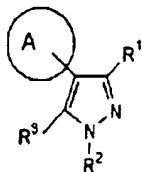


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。]で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項 14】

一般式

【化 19】



manufacturing method. of pyrazole derivative or its salt which is displayed with {In Formula, R^1 、 R^2 、 R^6 shows definition and same group thedescription above respectively. }

[Claim 13]

General Formula

[Chemical Formula 17]

General Formula which ring closing does compound which is displayed with the{In Formula, R^1 lower alkyl group or has been allowed to havepossessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, as for R^2 protecting group of hydrogen atom、 lower alkyl group or amino group, as for R^6 hydrogen atom or lower alkyl group respectively shows. } and makes feature

[Chemical Formula 18]

manufacturing method. of pyrazole derivative or its salt which is displayed with {In Formula, R^1 、 R^2 、 R^6 shows definition and same group thedescription above respectively. }

[Claim 14]

General Formula

[Chemical Formula 19]

[式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。]で表されるピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗ヘルペス剤。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などに関する。

【0002】

【従来の技術】

（発明の背景）ウイルスは、DNA または RNA をゲノムとする特殊な寄生体である。

自己の遺伝子を発現、複製するのに宿主の遺伝装置の一部を利用するため、特定の宿主細胞内でのみ増殖が可能である。

もちろんほとんどの真核生物が広範なウイルスの感染を受ける。

ヒトにおいても風邪や麻疹から癌や AIDS までウイルスが感染して引き起こす病気は非常に多い。

その中でもヘルペス群ウイルスは、ヒトに生後感染し、一生持続する潜伏感染を起こす。

ヘルペス群ウイルスは直径 120~200nm の宿主細胞由来の脂質エンベロープに包まれた球形ウイルスで、線状二重鎖 DNA を遺伝子に持っている。

ヒトに感染するヘルペスウイルス科のウイルスは、現在、単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus) 1 型 (HSV-1)、2 型 (HSV-2)、ヒトサイトメガロウイルス (Human cytomegalovirus; HCMV)、水痘-帯状疱疹ウイルス (Varicella-zoster virus; VZV)、EB ウイルス (Epstein-Barr virus)、ヒト B リンパ球指向性ウイルス (Human B-lymphotropic virus) の 6 種類が

pyrazole derivative which is displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more be possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, as for R² protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group, R³ shows hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl group respectively. } or anti-herpes agent, which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

[Description of the Invention]

【0001】

[Field of Industrial Application]

this invention regards useful novel pyrazole derivative or its salt, and those manufacturing method etc as anti-Herpesviridae agent.

【0002】

[Prior Art]

{Background of Invention} virus is special parasite which designates DNA or RNA as genome.

It reveals and in order to utilize portion of heredity equipment of host in order to duplicate gene of self, only insidespecific host cell multiplication is possible.

Most eukaryote receive infection of broad virus of course.

virus infection doing from cold and measles to cancer and AIDS regarding human, as for disease which is caused it is very many.

Even among those infection after raw it does herpes group virus, in human, it causes concealment infection which Kazuo persistent is done.

herpes group virus with spherical shape virus which was wrapped in lipid envelope of host cell derivation of diameter 120~200 nm, has linear state double strand DNA in gene.

As for virus of Herpesviridae course which infection is done, presently, herpes simplex virus (Herpes simplex virus) 1 type (HSV-1), type 2 (HSV-2), human cytomegalovirus (human cytomegalovirus; HCMV), the chickenpox-herpes zoster virus (Varicella-zoster virus; VZV), EBvirus (Epstein-Barr virus), 6 kinds of human B lymphocyte directivity virus (human B-lymphotropic virus) are known in human.

知られている。

[0003]

特に HSV-1,2 は最もヒトでよく見られるウイルスで、1 型は主に口唇、眼、皮膚に発病するので口唇型と呼ばれ、2 型は主に外陰部や尿道に病変を生ずるので性器型と呼ばれる。

通常、初感染は 1~4 歳の小児期で起こるが、大部分は不顕性である。

新生児で初感染すると母体が抗体保有者の時は不顕性だが、肝炎、副腎炎を主とする全身感染、髄膜脳炎、血小板減少性紫斑病、肝脾腫を起こす。

小児期初感染では、急性疱疹性歯齦口内炎、上下気道感染、疱疹性ひょう疽、陰門腺炎、カポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、肝炎、角膜炎などを起こす。

成人期初感染ではカポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、上下気道感染、角膜炎、全身感染、急性口内炎、肝炎、疱疹性ひょう疽、神経痛、顔面神経麻痺、陰部ヘルペス症、亜急性髄膜炎などが見られる。

ヘルペスウイルスは初感染後、主に神経節で潜伏感染する。

HSV の場合、健康人でもちょっとした疲れや体調の変化で口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角膜炎ヘルペスを繰り返す。

特に近年、日本においても一般化してきた骨髄移植、腎移植などの臓器移植のために免疫抑制を受けている患者では、通常健康な状態では感染しえない、あるいは活性化することの少ないウイルス感染症が発症する。

例えば重症の口唇ヘルペスの再発などがあり、時に後尾部、食道の潰瘍などに発展する。

〈従来の技術〉これに対し、従来はウイルスのゲノムの複製などを阻害することにより、その増殖を抑えるべく、抗ヘルペス剤として核酸誘導体が用いられていた。

例えば特公昭 56-33396 号公報に開示される以下の式

human.

[0003]

Especially because HSV-1,2 most being human with virus which often is seen, lips, eye, disease does 1 type mainly in the skin, to be called lips type, because type 2 causes lesion mainly in pudenda and urethra, it is called characteristic vessel type.

Usually, first infection happens with toddler stage 1 - 4, but major portion is latent.

When first infection it does with newborn, when mother is the antibody possession person, it is a latent, but whole body infection, meningoencephalitis, purpura thrombocytopenica, liver spleen swelling which makes hepatitis, adrenal inflammation is caused.

With toddler stage first infection, acute herpes characteristic microbe oral inflammation, top and bottom respiratory tract infection, herpes characteristic lesion, vulva vaginal inflammation and mosquito positive type herpes eczema, meningoencephalitis, hepatitis, corneal inflammation etc are caused.

With adulthood first infection you can see mosquito positive type herpes eczema, meningoencephalitis, top and bottom respiratory tract infection, corneal inflammation, whole body infection, intensifies symptom oral inflammation, hepatitis, herpes characteristic lesion, neuralgia, facial surface nerve paralysis, genital organs herpes symptom and subacute meningitis etc.

After first infection, concealment infection it does Herpesviridae mainly with ganglia.

In case of HSV, even with healthy person lips herpes, characteristic vessel herpes, cornea herpes is repeated with little fatigue and change of the body condition.

Especially, recently, regarding Japan with patient which receives immunosuppression because of bone marrow transplantation, kidney transplant or other organ transplant which is generalized, usually with healthy state infection it cannot do, or viral infectious disease whose it is few to activate, does pathopoiesis.

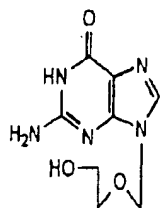
There is recurrence etc of lips herpes of for example serious illness, time develops ulcer etc of rear tail, esophagus.

{Prior Art} Vis-a-vis this, until recently in order that multiplication is held down by duplication etc of genome of virus inhibition doing, nucleic acid derivative was used as anti-herpes agent.

Below being disclosed in for example Japan Examined Patent Publication Sho 56-33396 disclosure, system

[0004]

[化 20]



[0005]

で表されるアシクロビル(ACV)がその代表化合物であり、現在も第一選択薬とされている。

その他、6-アミノプリン誘導体のビダラビンやACVと同様にアサイクリックな糖を持ったグアノシン誘導体であるガンシクロビルが臨床で使用されている。

[0006]

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、これらの薬剤においても、その効果や投与のし易さおよび安全性の点で十分でない。

例えば、特公昭 56-33396 号公報に開示されるACVは、1)溶解度が低く腎障害を起こすためゆっくり点滴静注する必要があること、2)経口吸収率が悪いこと、3)水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)に対して効果が低いこと、4)変異原性の基礎試験である小核試験で異常が認められていること、5)耐性株が出現していることなどの多くの欠点がある。

また、ビダラビンは効果の点で十分でなく、ガンシクロビルとともに細胞毒性が強いため長期投与ができないなどの欠点があり、今後さらに増加が予想される易感染患者のヘルペスウイルス感染症に対し、さらに優れた薬剤の出現が切望されている。

しかも、遺伝子本体であるDNAは全ての生物で共通しており、核酸系化合物で人体への副作用、例えば変異原性や細胞毒性など、をなくすことは困難であると考えられる。

本発明者らは、これらの問題点を解決すべく非核酸系の抗ヘルペス剤の研究を鋭意重ねた結果、優れた活性および安全性を有する抗ヘルペス剤並びにその合成中間体および製造方法を見出し本発明を完成した。

[0004]

[Chemical Formula 20]

[0005]

So aciclovir (ACV) which is displayed being representative compound, presently it is made first-line antipsychotic.

In addition, 6-aminopurine in same way as vidarabine and ACV of derivative Cannabis sativa L. (hemp) I click ganciclovir which is a guanosine derivative which had sugar is used on clinic.

[0006]

[Problems to be Solved by the Invention]

But, regarding these chemical, it is not a fully in effect and the ease of dosage or point of safety.

ACV which is disclosed in for example Japan Examined Patent Publication Sho 56-33396 disclosure, because 1) solubility causes kidney disorder low, has necessity intravenous drip infusion to do slow, 2) oral absorbance is bad, effect is low 3) vis-a-vis chickenpox herpes zoster virus (VZV), 4) abnormality is recognized with small core test which is a basic test of mutagenicity, 5) there is a thing or other many deficiency where resistant strain has appeared.

In addition, because vidarabine not to be a fully, with ganciclovir the cell toxicity is strong in point of effect, there is a or other deficiency which cannot do long term administration, furthermore appearance of chemical which is superior is desired in future furthermore vis-a-vis Herpesviridae infections symptom of susceptible patient where increase is expected.

Furthermore, DNA which is a gene main body is common with all organism, with nucleic acid compound side effect, for example mutagenicity and cell toxicity etc to human body, loses and thing is thought that it is difficult.

As for these inventors, in order that these problem are solved, as for the result which research of anti-herpes agent of non-nucleic acid type diligence is repeated, discovering anti-herpes agent and synthetic intermediate and manufacturing method which possess activity and safety which are superior now completed this invention.

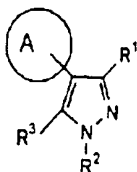
[0007]

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は一般式

[0008]

【化 21】

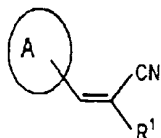


[0009]

〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩、このピラゾール誘導体の合成中間体である一般式

[0010]

【化 22】



[0011]

〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩、およびこれらの製造方法並びに抗ヘルペス剤としてのその用途に関する。

[0012]

you completed this invention.

[0007]

[Means to Solve the Problems]

Namely as for this invention General Formula

[0008]

[Chemical Formula 21]

[0009]

General Formula which is a synthetic intermediate of this pyrazole derivative of pyrazole derivative or its salt, which is displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more be possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more, as for R² protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group, R³ shows hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl group respectively. }

[0010]

[Chemical Formula 22]

[0011]

It regards application as compound or its salt, and these manufacturing method and anti-herpes agent which are displayed with {In Formula, ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more, R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more respectively shows. }

[0012]

以下本明細書に記載された用語などについて説明する。

環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す。

ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子などが挙げられるが、その他にもリン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などがある。

好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。

[0013]

置換基とは、具体的には例えば、水酸基;チオール基;ニトロ基;モルホリノ基;チオモルホリノ基;フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;ニトリル基;アジド基;ホルミル基;メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基;ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基;エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲンアルキル基;

ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基;

グアニジノ基;

ホルムイミドイル基;

アセトイミドイル基;

カルバモイル基;

チオカルバモイル基;

カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基;

メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基;

カルバミド基;

アセチル基などのアルカノイル基;

アミノ基;

メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基;

ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのアルキルアミノ基;

You explain concerning term etc which is stated in below this specification.

ring A has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, to have possessed optionally substituted aromatic ring of 1 or more or heteroatom of 1 or more is possible, optionally substituted fused ring of 1 or more shows.

heteroatom, you can list oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom etc concretely, but even in addition there is a phosphorus, arsenic, antimony, silicon, germanium, tin, lead, boron, mercury etc.

You can list preferably oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom.

[0013]

substituent, concrete for example hydroxy group; thiol group; nitro group; morpholino group; thiomorpholino basis; methoxy group, ethoxy group, propoxy group, butoxy group or other alkoxy group; fluoromethyl group, difluoromethyl group, trifluoromethyl group, fluoro ethyl group or other halogeno alkyl group: which corresponds to the fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom or other halogen atom; nitrile group; azido group; formyl group; methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group or other alkyl group; vinyl group, allyl group, propenyl group or other alkenyl group; ethinyl group, butinyl group, propargyl group or other alkynyl group, lower alkyl group

hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, hydroxypropyl group or other hydroxyalkyl group;

guanidino group;

formimidoyl basis;

aceto imidoyl basis;

carbamoyl group;

thio carbamoyl group;

carbamoyl methyl group, carbamoyl ethyl group or other carbamoyl alkyl group;

methyl carbamoyl group, dimethyl carbamoyl group or other alkyl carbamoyl group;

carbamide basis;

acetyl group or other alkanoyl group;

amino group;

methylamino group, ethylamino group, isopropyl amino group or other alkyl amino group;

dimethylamino group, methylethyl amino base, diethyl amino group, etc.

ルアミノ基などのジアルキルアミノ基;

アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基;カルボキシ基;メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基;メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基;メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基;メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基;アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基;メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基;オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリーラルアルコキシアルコキシアルキル基;ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基;ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリーラルアルコキシアルキル基;トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基;シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基;シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基;フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基;メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基;フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基;ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基;スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基;ベンゾイル基などのアリロイル基;フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基;メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基等を挙げることができる。

1 以上の置換基を有していてもよいとは、これら基を任意に組み合わせ有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキル

amino base or other dialkyl amino group;

aminomethyl group, aminoethyl group, aminopropyl group or other amino alkyl group; carboxyl; methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group, propoxy carbonyl group or other alkoxy carbonyl group; methoxycarbonyl methyl group, ethoxy carbonyl methyl group, propoxy carbonyl methyl group, methoxycarbonyl ethyl group, ethoxy carbonyl ethyl group, propoxy carbonyl ethyl group or other alkoxy carbonyl alkyl group; methyl oxy methyl group, methyl oxyethyl group, ethyl oxy methyl group, ethyl oxyethyl group or other alkyl oxyalkyl group; methylthio methyl group, methylthio ethyl group, ethyl thio methyl group, ethyl thio ethyl group or other alkyl thioalkyl group; aminomethyl aminomethyl group, aminoethyl aminomethyl group or other amino alkyl amino alkyl group; methyl carbonyl oxy group, ethyl carbonyl oxy group, isopropyl carbonyl oxy group or other alkyl carbonyl oxy group; oxy methyl group, benzyloxy ethyl oxyethyl group or other aryl alkoxy Al コキシ alkyl group; hydroxyethyl oxy methyl group, hydroxyethyl oxyethyl group or other hydroxy Al コキシ alkyl group; benzyloxy methyl group, benzyloxy ethyl group and benzyloxy propyl basic or other aryl alkoxy alkyl group; trimethyl ammonium group, methylethyl methyl ammonium group, triethyl ammonium group or other quaternary ammonium group; cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group or other cycloalkyl group; cyclopropenyl group, cyclo butenyl group, cyclopentenyl group-containing, cyclohexenyl group or other cycloalkenyl group; phenyl group, pyridinyl group, thienyl group, furyl group, pyrrolyl group or other aryl group; methylthio group, ethyl thio group, propyl thio group, butyl thio group or other alkyl thio group; phenylthio group, pyridinyl thio group, thienyl thio group, furil thio group, pyrrolyl thio group or other aryl thio group; benzyl group, trityl group, dimethoxy trityl group or other aryl lower alkyl group; sulfonyl group, mesyl group, p- toluene sulfonyl group or other substitution sulfonyl group; benzoyl group or other ants Roy Lu basis; fluorophenyl group, bromophenyl group or other halogeno aryl group; methylenedioxy group or other oxy alkoxy group etccan be listed.

optionally substituted of 1 or more, it is possible to have possessed these bases combining with option, it means, also alkyl group; alkenyl group; alkynyl group; alkoxy group etc which is substituted with for example hydroxy group, thiol group, nitro group, morpholino group, thiomorpholino basis

アミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基などで置換されたアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

【0014】

環 A としての具体例を挙げると、1 以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタリジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどを挙げることができる。

好ましくはベンゼン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、プリンなどが挙げられる。

【0015】

さらに、環 A が 5 員環と 6 員環の縮合環である場合を、具体的に例示するとチオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾールなどとベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどとの縮合環が挙げられ、例えばインデン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、プリンなどが挙げられる。

【0016】

R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。

低級アルキル基とは、具体的には炭素数 1~6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペン

and halogen atom, nitrile group, azido group, formyl group, amino group, alkyl amino group, dialkyl amino group, carbamoyl group, sulfonyl group etc is included in the invention of this application.

【0014】

When embodiment as ring A is listed, optionally substituted, benzene, pyridine, thiophene, furan, pyrrole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, pyrazole, furazan, thiadiazole, oxadiazole, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pentalene, indene, naphthalene, azulene, indole, isoindole, indazole, chromene, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, naphthyridine, phthalazine, purine, pteridine, thieno furan, imidazo thiazole, benzofuran, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, benz thiadiazole, benzimidazole, imidazo pyridine, pyrrolo pyridine, pyrrolo pyrimidine, pyrido pyrimidine etc of 1 or more can belisted.

You can list preferably benzene, pyridine, thiophene, thiazole, thiadiazole, imidazole, pyrimidine, benzimidazole, imidazo pyridine, purine etc.

【0015】

Furthermore, when case where ring A 5 -member ring and 6 -member ring is fused ring is illustrated, concretely thiophene, furan, pyrrole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, pyrazole, furazan, thiadiazole, oxadiazole etc and you can list fused ring of benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, etc can list for example indene, indole, isoindole, benzofuran, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, benz thiadiazole, benzimidazole, imidazo pyridine, pyrrolo pyridine, pyrrolo pyrimidine, purine etc.

【0016】

R¹ lower alkyl group or has been allowed to have possessed heteroatom of 1 or more, optionally substituted aromatic ring of 1 or more shows.

lower alkyl group, alkyl group, for example methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, s-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, s-pentyl group, t-pentyl group, neopentyl group, 1-methyl butyl group, 2-methyl

チル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘキシル基などを意味する。

好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

[0017]

この R^1 についてのヘテロ原子および置換基に関する定義は前記と同様である。

従って、 R^1 における芳香環を具体的に挙げると、1 以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどを挙げることができる。

[0018]

さらに具体的に、 R^1 における1 以上の置換基を有していてもよい芳香環基を例示すると、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-チエニル基、2-ピリジル基、N-メチル-2-ピロリル基などを挙げることができる。

[0019]

R^2 は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。

低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。

アミノ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピ

butyl group, 1, 1- dimethyl propyl basis of straight chain or branched chain of carbon number 1~6, 1 and 2-dimethyl propyl basis and n- hexyl group, i- hexyl group, 1- methyl pentyl group, 2- methyl pentyl group, 3- methyl pentyl group, 1, 1- dimethylbutyl group, 1, 2- dimethylbutyl group, 2, 2- dimethylbutyl group, 1, 3- dimethylbutyl group, 2, 3- dimethylbutyl group, 3, 3- dimethylbutyl group, 1- ethyl butyl group, 2- ethyl butyl group, 3- ethyl butyl group, 1,1, 2- trimethyl propyl group, 1,2, 2- trimethyl propyl group, 1- ethyl -1- methyl propyl group, 1- ethyl -2- methyl propyl group, hexyl group etc are meant concretely.

You can list preferably methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n- butyl group, i- butyl group, s-butyl group, t-butyl group etc.

[0017]

Concerning this R^1 definition regarding heteroatom and substituent is similar to description above.

Therefore, when aromatic ring in R^1 is listed concretely, optionally substituted, benzene, pyridine, thiophene, furan, pyrrole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, pyrazole, furazan, thiadiazole, pyridazine, pyrimidine, pyrazine etc of 1 or more can be listed.

[0018]

Furthermore concrete, when optionally substituted aromatic ring of 1 or more in R^1 is illustrated, 2 -fluorophenyl group, 4- fluorophenyl group, 2, 4- difluoro phenyl group, 2 -bromophenyl group, 4- bromophenyl group, 2- chlorophenyl group, 4- chlorophenyl group, 2- amino phenyl group, 4- amino phenyl group, 2- nitrophenyl group, 4- nitrophenyl group, 2- dimethylamino phenyl group, 4- dimethylamino phenyl group, 2- methoxyphenyl group, 4- methoxyphenyl group, 2- thienyl group, 2- pyridyl group, N- methyl -2- pyrrolyl group etc can be listed.

[0019]

R^2 shows protecting group of hydrogen atom, lower alkyl group or amino group.

Definition regarding lower alkyl group is similar to description above.

If protecting group of amino group, when embodiment is listed, is basis which is known usually, as protecting group of amino group on organic synthesis, especially it is not well limited in any basis. lower alkoxy carbonyl group; methyl group, t-butyl group, 2,2, 2- trichloroethyl group, trityl

オニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基;ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基;メチル基、*t*-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ビバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基;トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基;トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基;ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロロベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)-4-ヒドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

[0020]

R¹ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示す。

ハロゲン原子とは具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

また、低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。

[0021]

塩としては種類は限定されないがたとえばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩;酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蓚酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ト

group, *p*-methoxy benzyl group, *p*-nitrobenzyl group, diphenylmethyl group, pivaloyl oxy methyl group or other substituted lower alkyl group; trimethylsilyl group, *t*-butyl dimethyl silyl group or other substituted silyl group; trimethylsilyl methoxymethyl group, trimethylsilyl ethoxymethyl group, *t*-butyl dimethyl silyl methoxymethyl group, *t*-butyl dimethyl silyl ethoxymethyl group or other substituted silyl alkoxy alkyl group; benzylidene group, salicylidene basis of lower alkanoyl group; benzyloxycarbonyl group, *t*-butoxycarbonyl group, *p*-nitrobenzyl oxy carbonyl group or other substituted or unsubstituted of the for example formyl group, acetyl group, chloroacetyl group, dichloroacetyl group, propanoyl group, phenyl acetyl group, phenoxy acetyl group, thienylacetyl basic or other substituted or unsubstituted and *p*-nitro benzylidene group, *m*-chloro benzylidene group, 3,5-di (*t*-butyl) - 4 -hydroxy benzylidene group, 3,5-di benzylidene group etc of (*t*-butyl) benzylidene group or other substituted or unsubstituted can be listed.

It does removal of these protecting group, according to types of protecting group which is used, with conventional method such as hydrolysis, reduction it is possible.

[0020]

R¹ shows hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl group.

halogen atom concretely, you can list fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom etc.

In addition, definition regarding lower alkyl group is similar to description above.

[0021]

types is not limited as salt, but addition salt; methane sulfonate, trifluoromethanesulfonic acid salt of addition salt; acetic acid salt, maleate, fumaric acid salt, oxalate, lactate, tartrate, trifluoroacetate or other organic carboxylic acid of for example hydrofluoride, acetate, sulfate, nitrate salt, perchlorate, phosphate, carbonate, bicarbonate ion, hydrobromide, hydroiodide or other inorganic acid and addition salt etc of addition salt; arginine salt, lysine salt, serine salt, glycine salt, aspartate, glutamate or other amino acid of addition salt; magnesium salt, calcium salt or other alkaline earth metal of addition salt; sodium salt, potassium salt or other alkali metal of addition salt; trimethyl amine salt, triethylamine salt, pyridine salt, procaine salt, picoline salt, dicyclohexyl amine salt, *N,N'*-dibenzyl ethylenediamine salt, *N*-methyl glucamine salt, diethanolamine salt,

リス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩;ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩;マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩;アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

薬理学的に許容される塩とは、医薬の製造において通常用いられる慣用的なものを意味する。

[0022]

従って、本願ピラゾール誘導体またはその塩の具体例としては、6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、1-メチル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール、1-メチル-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾールまたは2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-9-メチルプリンまたはその塩などを挙げることができる。

[0023]

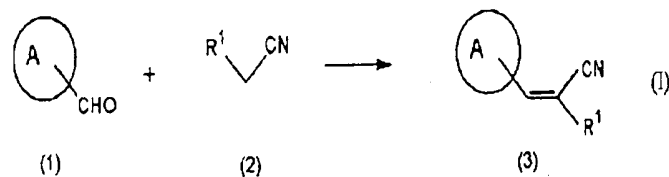
また、本発明には化合物の構造上生ずる立体異性体、光学異性体および互変異性体のすべてが含まれる。

[0024]

次に以下の一般式で表される本発明化合物の製造方法について説明する。

一般式

[化 23]



[0025]

[式中、環 A、R¹ は前記の定義と同じである。]で表される行程(I)は、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるオレフィン化合物(3)を誘導するルートである。

この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(2)をナトリウムメチラートなどの塩基の存在

triethanolamine salt, tris (hydroxymethyl amino) methane salt, phenethyl benzylamine salt or other amine of ethane sulfonate, hydroxy methane sulfonate, hydroxy ethane sulfonate, benzenesulfonate, toluene sulfonate, taurine salt or other organic sulfonic acid can belisted.

pharmacologically acceptable salt, at time of producing medicine usually, usual ones which are used are meant.

[0022]

Therefore, as embodiment of this application pyrazole derivative or its salt, 6 - (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) imidazo {1 and 2 -a } pyridine, 3- chloro-6- (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) imidazo {1 and 2 -a } pyridine; 1- methyl-6- {3 - (4 -methoxyphenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole, 1- methyl-6- {3 - (2 and 4 -difluoro phenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole or 2 - {3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - 9 -methyl purine or its salt etc can belisted.

[0023]

In addition, structural of compound everything of configurational isomer, optical isomer and the tautomer which it occurs is included in this invention .

[0024]

You explain concerning manufacturing method of the compound of this invention which is displayed nextwith General Formula below.

General Formula

[Chemical Formula 23]

[0025]

distance (1) which is displayed with {In Formula, ring A、R¹ is same as definition descriptionabove. } is route which induces olefin compound (3) which is a useful intermediate in synthesis of the compound of this invention barrel pyrazole derivative.

This reaction, in solvent which reaction inhibition is not done, does compound (2) compound (1) with by reacting under

下に化合物(1)と反応させることにより行うことができる。

反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から 100 deg C の間で行うことができる。

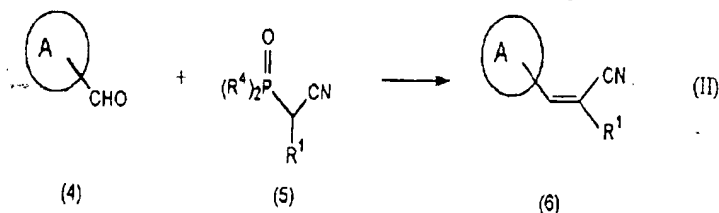
[0026]

塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

[0027]

また、一般式

[化 24]



[0028]

[式中、環 A、R¹ は前記の定義と同じである。R⁴ は低級アルコキシ基を示す。]で表される行程 (II) によっても、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体を合成することができる。

これは、反応を阻害しない溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に化合物(5)を化合物(4)と反応させることにより、化合物(4)にシアノメチレン-R¹ 単位を導入し、オレフィン化合物(6)を誘導するルートである。

[0029]

existing of sodium methylate or other base it is possible.

reaction temperature it differs depending upon reactivity of compound, but usually from under ice cooling it does between 100 deg C, it is possible.

[0026]

When embodiment as base is listed, if it is something which is known usually, as base on organic synthesis, especially it is not well limited any ones. for example sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, sodium hydride, potassium hydride, t-butoxy potassium, pyridine, dimethylamino pyridine, trimethyl amine and triethylamine, N, N- diisopropyl ethylamine, N- methylmorpholine, N- methyl pyrrolidine, N- methyl piperidine, N, N- dimethyl aniline, 1 and 8 -diazabicyclo [5, 4 and 0] undeca-7-en (DBU), you can list pyridine, 4- dimethylamino pyridine, picoline, lutidine, quinoline, isoquinoline, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, butyl lithium, sodium methylate, potassium methylate, sodium ethylate or other sodium or potassium alcoholate etc.

[0027]

In addition, General Formula

[Chemical Formula 24]

[0028]

Even with distance (II) which is displayed with {In Formula, ring A, R¹ is same as definition description above. R⁴ shows lower alkoxy group. }, useful intermediate can be synthesized in synthesis of the compound of this invention barrel pyrazole derivative.

It is a route where this introduces cyano methylene-R¹ unit into compound (4) the compound (5) compound (4) with by reacting in solvent which reaction the inhibition is not done and under existing of sodium hydride or other base, induces olefin compound (6).

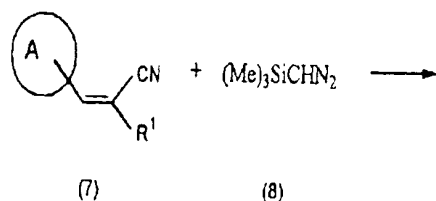
[0029]

ここで、 R^4 の低級アルコキシ基とは、前記の低級アルキル基に対応するものであり、具体的には、炭素数 1~6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルコキシ基をいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられる。

[0030]

一般式

[化 25]



[0031]

[式中、環 A、 R^1 は前記定義と同じである。 R^5 は水素原子またはトリメチルシリル基をそれぞれ示す。]で表される行程(III)は、上記行程(I),(II)により得られたオレフィン化合物を開環するルートである。

この反応は、例えば反応を阻害しない溶媒中でトリメチルシリルジアゾメタン(8)を約-78 deg Cに冷却下、*n*-ブチルリチウムなどの塩基を加え、ここに化合物(7)を加えることにより行うことができる。

R^5 のトリメチルシリル基の除去は、通常のシリル基が脱離する条件で行うことができ、例えば、1M テトラブチルアンモニウムフルオライドで室温中攪拌することにより、又は塩酸で加熱することによりトリメチルシリル基を除去することができ

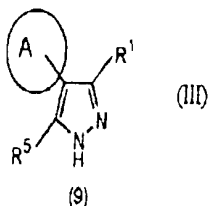
* * *

Here, lower alkoxy group of R^4 , being something which corresponds to the aforementioned lower alkyl group, concretely, calls alkoxy group of straight chain or branched chain of the carbon number 1~6, for example methoxy group, ethoxy group, *n*-propoxy group, *i*-propoxy group, *n*-butoxy group, *i*-butoxy group, *s*-butoxy group, *t*-butoxy group, *n*-pentyloxy group, *i*-pentyloxy group, *s*-pentyloxy group, *t*-pentyloxy group, neopentyl oxy basis, you can list 1-methyl butoxy group, 2-methyl butoxy group, 1, 1-dimethyl propoxy group, 1, 2-dimethyl propoxy group, *n*-hexyloxy group, *i*-hexyloxy group, 1-methyl pentyloxy group, 2-methyl pentyloxy group, 3-methyl pentyloxy group, 1, 1-dimethyl butoxy group, 1, 2-dimethyl butoxy group, 2, 2-dimethyl butoxy group, 1, 3-dimethyl butoxy group, 2, 3-dimethyl butoxy group, 3, 3-dimethyl butoxy group, 1-ethyl butoxy group, 2-ethyl butoxy group, 1, 1, 2-trimethyl propoxy group, 1, 2, 2-trimethyl propoxy group, 1-ethyl-1-methyl propoxy group, 1-ethyl-2-methyl propoxy group etc.

[0030]

General Formula

[Chemical Formula 25]



[0031]

distance (III) which is displayed with {In Formula, ring A, R^1 is same as aforementioned definition. R^5 shows hydrogen atom or trimethylsilyl group respectively. } is route which the olefin compound which is acquired above-mentioned distance (I), with (II) the ring closing is done.

trimethylsilyl diazomethane (8) under cooling, it does this reaction, in approximately -78 deg C by adding compound (7) here including *n*-butyl lithium or other base, is possible in solvent which for example reaction inhibition is not done.

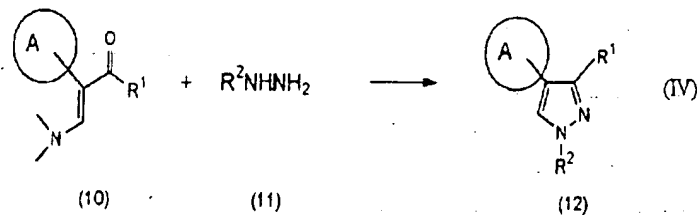
Removes trimethylsilyl group of R^5 , conventional silyl group with condition which the removal is done, it is possible, it can remove trimethylsilyl group by heating with hydrochloric acid in room temperature agitating with for example 1M tetra butyl ammonium fluoride, or.

きる。

【0032】

一般式

【化 26】



【0032】

General Formula

[Chemical Formula 26]

【0033】

〔式中、環 A、R¹、R²は前記定義と同じである。〕で表される行程(IV)によっても本願化合物を製造することができる。

これは反応を阻害しない溶媒中で、化合物(10)をヒドラジン誘導体(11)と反応させ閉環させるルートである。

【0033】

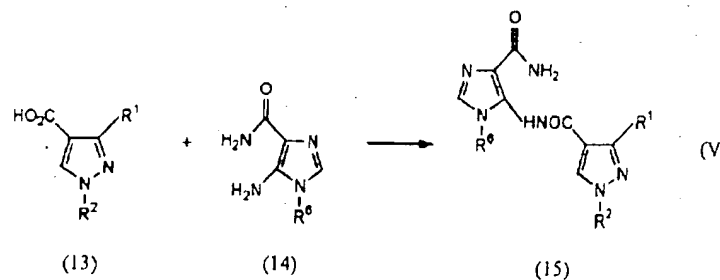
this application compound can be produced even with distance (IV) which is displayed with {In Formula, ring A, R¹, R² is same as aforementioned definition.}

This in solvent which reaction inhibition is not done, is route which hydrazine derivative (11) with reacting, ring closing does compound (10).

【0034】

さらに一般式

【化 27】



【0034】

Furthermore General Formula

[Chemical Formula 27]

【0035】

〔式中、R¹、R²は前記定義と同じである。R⁶は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される行程(V)は本願ピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるアミド化合物(15)を誘導するルートである。

この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(13)の酸ハライド誘導体を化合物(14)と反応させることにより行うことができる。

反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から 100 deg C の間で行うことができる。

【0035】

distance (V) which is displayed with {In Formula, R¹, R² is same as aforementioned definition. R⁶ shows hydrogen atom or lower alkyl group.} is route which induces amide compound (15) which is a useful intermediate in synthesis of this application pyrazole derivative.

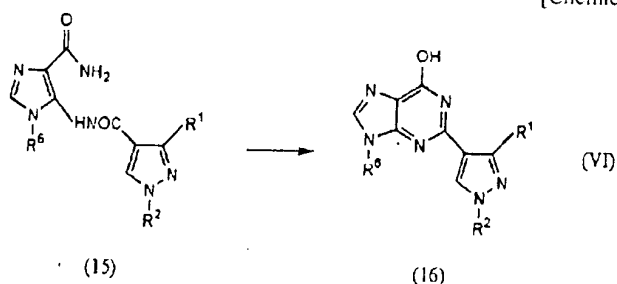
This reaction, in solvent which reaction inhibition is not done, does acid halide derivative of compound (13) compound (14) with by reacting it is possible.

reaction temperature it differs depending upon reactivity of compound, but usually from under ice cooling it does between 100 deg C, it is possible.

【0036】

一般式

【化 28】



【0036】

General Formula

[Chemical Formula 28]

【0037】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は前記定義と同じである。]で表される行程(VI)は上記行程(V)により得られたアミド化合物(15)を閉環しプリン誘導体(16)を誘導するルートである。

この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(15)を炭酸水素カリウムなどの塩基の存在下反応させることにより行うことができる。

反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から 100 deg C の間で行うことができる。

R^2 がアミノ基の保護基、特に 2-トリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、ボロントリストリフルオロアセテートで氷冷下攪拌することにより、2-トリメチルシリルエトキシメチル基を除去することができる。

【0038】

上記の行程における反応は特に記載したものを除いて一般には、-78 deg C~150 deg C、好ましくは-40~50 deg C、より好ましくは-20~25 deg C の温度範囲で行うことができる。

【0039】

本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、

【0037】

It is a route which amide compound (15) which is acquired with the above-mentioned distance (V) ring closing does distance (VI) which is displayed with { In Formula, R^1 , R^2 , R^6 is same as aforementioned definition. } and induces purine derivative (16).

This reaction, in solvent which reaction inhibition is not done, does compound (15) by under existing of potassium hydrogen carbonate or other base reacting it is possible.

reaction temperature it differs depending upon reactivity of compound, but usually from under ice cooling it does between 100 deg C, it is possible.

When R^2 protecting group, of amino group especially 2-trimethylsilyl ethoxymethyl group is, 2-trimethylsilyl ethoxymethyl group can be removed under ice cooling by agitating with boron tris trifluoroacetate.

【0038】

Generally, it does reaction in above-mentioned distance with temperature range of 78 deg C~150 deg C, preferably -40~50 deg C, more preferably -20~25 deg C excluding those which especially are stated it is possible.

【0039】

Being something which reaction inhibition is not done as solvent which it can use with this invention, if it is something which usually on organic synthesis is used, especially it is not well limited any solvent. for example methanol, ethanol, propanol, butanol or other lower alcohols, ethyleneglycol, glycerin or other poly alcohols, acetone, methylethyl ketone, diethyl ketone, cyclohexanone or other ketones, diethyl ether, isopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, 2-methoxy ethanol, 1, 2-dimethoxyethane or other ethers, acetonitrile, propionitrile or other nitriles, methyl acetate,

1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トリエチルアミンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾロン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

[0040]

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

[0041]

本発明に係る抗ヘルペス剤の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人 1 日当たり 1~1000mg であり 1~数回に分けて投与する。

また、その投与形態も特に限定されず、通常用いられる方法により軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、内服液剤、注射剤、輸液などにより経口または非経口的に投与することができる。

[0042]

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油(大豆油、牛脂、合成グリセライドなど)、炭化水素(流

ethylacetate, isopropyl acetate, butyl acetate, diethyl phthalate or other esters, dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1, 2- dichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene or other halogenated hydrocarbons, benzene, toluene, xylene, monochlorobenzene, nitrobenzene, indene, pyridine, quinoline, collidine, phenol or other aromatic, pentane, cyclohexane, hexane, heptane, octane, isooctane, petroleum benzine, petroleum ether or other hydrocarbons, ethanolamine, diethylamine, triethylamine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, aniline, dimethyl aniline and benzylamine, toluidine or other amines, formamide, N- methyl pyrrolidone, N, N- dimethyl imidazolone, N, N- dimethylacetamide, N, N- dimethylformamide or other amides, hexamethyl phosphoric acid triamide, hexamethyl phosphorous acid triamide or other phosphoric acid amides, water, the mixed solvent of solvent or other one, two kinds or more which is used miscellaneous is listed, it is possible, proportion especially is not limited.

[0040]

After reaction termination above, with desire with conventional treatment method, it refines it is possible by recrystallization doing from column chromatography and suitable solvent which use for example silica gel or adsorbent resin etc.

[0041]

dose of anti- herpes agent which relates to this invention it differs depending upon types etc of extent, age, gender, body weight, administration form, disorder of disease, but dividing into 1 - several times with normal adult per day 1~1000 mg, it prescribes.

In addition, either administration form especially cannot be limited, can prescribe oral or parenteral with method which usually, is used with soft capsule, hard capsule, tablets, powder, granule, oral administration liquid, injectable, liquid transport etc.

[0042]

In these formulating uses stabilizer, emulsifier, absorption promotor, boundary surfactant etc diluting agent, binder, lubricant, colorant, corrective etc which usually, is used, and in accordance with necessary to be possible, formulating it is done by conventional method.

for example animal or vegetable oil (soybean oil, tallow, synthetic glyceride etc), hydrocarbon (liquid paraffin,

動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど)、エステル油(ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど)、高級アルコール(セトステアリルアルコール、ペヘニルアルコールなど)、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤(ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマーなど)、水溶性高分子(ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど)、アルコール(エタノール、イソプロパノールなど)、多価アルコール(グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど)、糖(グルコース、ショ糖など)、無機粉体(無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、マグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど)、精製水などが挙げられる。

pH 調整のためには無機酸(塩酸、りん酸など)、無機酸のアルカリ金属塩(りん酸ナトリウムなど)、無機塩基(水酸化ナトリウムなど)、有機酸(低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など)、有機酸のアルカリ金属塩(クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど)、有機塩基(アルギニン、エタノールアミンなど)などを用いることができる。

また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

【0043】

本発明化合物は、ヘルペスウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を示し、ヘルペスウイルスが原因となって生じる感染症の治療および予防のための抗ヘルペスウイルス剤として有用な化合物である。

本発明化合物の有用性を示すために本発明化合物の抗ウイルス活性を測定した。

【0044】

抗ヘルペスウイルス活性の測定法

抗 HSV-1 活性の測定はブランク減少法により行った。

24 ウェルマイクロプレートに培養した VERO 細胞に 50 から 100PFU の HSV-1KOS 株を吸着させる。

1 時間後上清を除き、0.5%のメチルセルロースを含む培地に希釈した被検物質を加え3日間培

squalane, solid paraffin etc), ester oil (octyldodecyl myristate, isopropyl myristate etc), higher alcohol (cetostearyl alcohol, behenyl alcohol etc), silicon resin, silicon oil, boundary surfactant (polyoxyethylene fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, glycerin fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer etc), water soluble polymer (hydroxyethyl cellulose, polyacrylic acid, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, methylcellulose etc), alcohol (ethanol, isopropanol etc), polyhydric alcohol (glycerin, propylene glycol, dipropylene glycol and sorbitol etc), sugar (glucose, sucrose etc), inorganic powder (anhydrous silicic acid, aluminum magnesium silicate, aluminum silicate etc), you can list purified water etc as these component.

For pH adjustment inorganic acid (hydrochloric acid, phosphoric acid etc), alkali metal salt of inorganic acid (phosphoric acid sodium etc), inorganic base (sodium hydroxide etc), organic acid (lower aliphatic acid, citric acid, lactic acid etc), alkali metal salt of organic acid (sodium citrate, sodium lactate etc), organic base (arginine, ethanolamine etc) etc can be used.

In addition, according to need, antiseptic, antioxidant etc can be added.

【0043】

the compound of this invention shows antiviral action which is superior vis-a-vis Herpesviridae, it is a useful compound as treatment of infection where Herpesviridae becomes cause and occurs and anti- Herpesviridae agent for prevention.

antiviral activity of the compound of this invention was measured in order to show usefulness of the the compound of this invention.

【0044】

measurement method of anti- Herpesviridae activity

Measurement of anti- HSV-1 activity did with plaques decrease method.

HSV-1KOS strain of 50 to 100 PFU it adsorbs into VERO cell which was cultured in 24 well microplate.

3 -day period culture is continued excluding supernatant of 1 hour later, including detected substance which is diluted in

養を続ける。

その後、0.25%のニュートラルレッドを加えて染色し HSV-1 の感染によりできたプラークの数を計数する。

なにも加えないコントロールのウェルに対しプラーク数を 50%抑制する被検物質の濃度を ED₅₀ とした。

以下に本発明化合物の抗ヘルペスウイルス活性を示す。

[0045]

【表 1】

| 化合物 | 抗ヘルペスウイルス活性 |
|--|--------------------|
| 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ (1, 2-a) ピリジン | 0.48 μ g/ml |
| 3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ (1, 2-a) ピリジン | 0.07 μ g/ml |
| 1-メチル-6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール | 0.04 μ g/ml |
| 1-メチル-6-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール | 0.03 μ g/ml |
| 1-メチル-6-(3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール | < 0.016 μ g/ml |

[0046]

次に本発明を更に詳しく説明するためにいくつかの実施例を示すが、本発明はこれらのものに限定されるものではない。

また、実施例中 ¹H N.M.R. スペクトラムは Varian 社 FT NMR(400MHz)で測定した。

[0047]

尚、以下、Tr はトリチル基を、SEM はトリメチルシリルエトキシメチル基を、Bn はベンジル基をそれぞれ示す。

[0048]

【実施例】

実施例 1 —

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1,2-a)イミダゾピリジン

[0049]

culture medium which includes 0.5% methylcellulose.

After that, you dye including 0.25% Neutral Red and counting you do the quantity of plaques which can be depended on infection of HSV-1.

concentration of detected substance which number of plaques 50% is controled was designated as ED₅₀ vis-a-vis well of control which nothing is added.

Anti- Herpesviridae activity of the compound of this invention is shown below.

[0045]

[Table 1]

[0046]

Several Working Example are shown in order furthermore to explain this invention next in detail, but this invention is not something which is limited in these ones.

In addition, in Working Example ¹H nmr spectrum measured with Varian corporation FT nmr (400 MHz).

[0047]

Furthermore below, as for Tr trityl group, as for SEM the trimethylsilyl ethoxymethyl group, as for Bn benzyl group is shown respectively.

[0048]

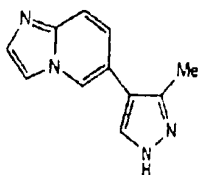
[Working Example(s)]

Working Example 1

6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) (1 and 2-a) imidazopyridine

[0049]

【化 29】



[Chemical Formula 29]

【0050】

4-ジメチルアミノ-3-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)-3-ブテン-2-オン (M. Yamanaka et al. Chem. Pharm. Bull., 39(6), 1556-67, 1991) 31.41 g をエタノール 125 ml に溶解させ、ヒドラジン-水和物 13.7 g を加え 1 時間加熱還流した。

冷後、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し乾燥すると、標題化合物が無色針状晶として得られた(収量 21.25 g)。

m.p.: 230~231° (dec)

MS: 199 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 12.7 (1H, br), 8.58 (1H, m), 7.92 (1H, br, s), 7.56 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 9.3 Hz), 2.37 (3H, s)

【0050】

4 -dimethylamino-3- (6 -imidazo {1 and 2 -a } pyridinyl) - 3 -butene -2- on (M. Yamanaka et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL), 39 (6), 1556 - 67 and 1991) melting 31.41 g in ethanol 125 ml, 1 hour heating and refluxing it did including hydrazine-hydrate 13.7 g.

When after cold, it filters crystal which was precipitated, cold ethanol washing does and dries, title compound it acquired (yield 21.25 g) as colorless needle crystal.

m.p.: 230~231 deg (dec)

MS: 199 (MH⁺)

¹H
(DMSO-
(ppm):
H, br), 8
H, m), 7
H, br, s),
(1 H, d, J=
Hz), 7.5
H, d, J=1.
7.35 (1
H, dd, J=
Hz), 2.3
H, s)

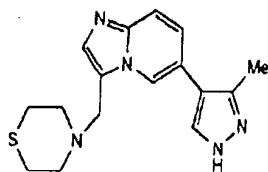
【0051】

実施例 2

3-チオモルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1,2-a)イミダゾピリジン

【0052】

【化 30】



【0051】

Working Example 2

3 -thiomorpholino methyl-6- (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) {1 and 2 -a } imidazo pyridine

【0052】

[Chemical Formula 30]

[0053]

チオモルホリン 780mg をエタノール 20ml に溶解し、2N HCl 3.78ml, 37%ホルマリン 613mg を加え 30 分攪拌した。

これに 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1,2-a]イミダゾピリジン 500mg を加え 6 時間加熱還流した。

冷後、NaHCO₃ でアルカリ性とした後、ジクロロメタン 70ml で抽出した。

溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-Acetone=3-1) にて精製すると褐色アモルファス状固体が 909mg 得られた。

CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が無色針状晶として 400mg 得られた。

m.p.: 222~223°

MS: 314 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 12.75 (1H, br), 8.41 (1H, br, s), 7.56 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J=9.3, 1.3 Hz), 3.84 (2H, s), 2.66~2.54 (8H, m), 2.41 (3H, s) δ

[0053]

It melted thiomorpholine 780 mg in ethanol 20 ml, 30 min it agitated including 2 N HCl 3.78 ml, 37% formalin 613 mg.

6 hours heating and refluxing it did in this 6 - including (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) { 1 and 2 -a } imidazo pyridine 500 mg.

After cold, after making alkaline with NaHCO₃, it extracted with dichloromethane 70 ml.

When after solvent removal, residue is refined with column chromatography (EtOAc-Acetone=3- 1), the brown amorphous state solid acquired 909 mg.

When recrystallization it does from CH₂Cl₂, title compound 400 mg it acquired as colorless needle crystal.

m.p.: 222~223 deg

MS: 314 (MH⁺)

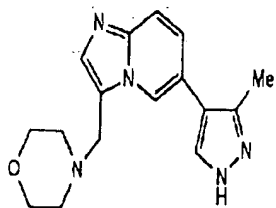
[0054]

実施例 3

3-モルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2-a]イミダゾピリジン

[0055]

[化 31]



[0056]

[0054]

Working Example 3

3 -morpholino methyl-6- (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) { 1 and 2 -a } imidazo pyridine

[0055]

[Chemical Formula 31]

[0056]

JP1996183787A

1996-7-16

モルホリン 660mg に 2N HCl 3.78 ml、37%ホルマリン 614mg を加え室温で 1 時間撹拌した。

これに 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1,2-a]イミダゾピリジン 500mg を加え、7 時間 80 deg C にて撹拌した。

冷後、NaHCO₃ を加えアルカリ性とした後、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=10-1) にて精製すると 581mg 固体が得られた。

これを EtOAc より再結晶すると標題化合物が無水針状晶として 55mg 得られた。

m.p.: 244~246°

MS: 298 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 12.7 (1H, br), 8.45 (1H, br, s), 7.56 (1H, dd, J=9.3, 0.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 9.3 Hz), 3.83 (2H, s), 3.52 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.38 (4

In morpholine 660 mg 1 hour it agitated with room temperature including 2 N HCl 3.78 ml, 37% formalin 614 mg.

In this it agitated with 7 hours 80 deg C 6 - including (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) { 1 and 2 -a } imidazo pyridine 500 mg.

After making alkaline after cold, including NaHCO₃, it extracted with dichloromethane 100 ml.

When after solvent removal, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=10-1), 581 mg solid acquired.

When recrystallization it does this from EtOAc, title compound 55 mg it acquired as anhydride needle crystal.

m.p.: 244~246 deg

MS: 298 (MH⁺)

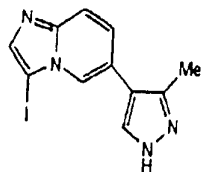
[0057]

実施例 4

3-ヨード-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン

[0058]

【化 32】



[0059]

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2-a]イミダ

[0057]

Working Example 4

3 -iodo-6- (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

[0058]

[Chemical Formula 32]

[0059]

6 - Melting (3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl) { 1 and 2 -a }

ゾピリジン 200mg をメタノール 10ml に溶解させ、ヨウ素 254mg を加え室温にて 1 時間撹拌した。

さらにヨウ素 254mg を加え 1 時間撹拌した。

ジクロロメタン 50ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥した。

溶媒除去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 -MeOH=97.5-2.5) にて精製し、ジクロロメタンより再結晶すると、標題化合物が無色結晶として 150mg 得られた。

m.p.: 218° (decomp.)

MS: 325 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 12.75 (1H, br, NH), 8.17 (1H, m, H-5), 7.70 (1H, s, H-2), 7.63 (1H, dd, J=9.3, 0.9 Hz, H-8), 7.47 (1H, dd, J=9.3, 1.8 Hz, H-7), 2.40 (3H, s, Me)

imidazo pyridine ン 200 mg in methanol 10 ml, 1 hour itagitated with room temperature including iodine 254 mg.

Furthermore 1 hour it agitated including iodine 254 mg.

Including dichloromethane 50 ml, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, saturated saline washing it did next, dried with $Mg SO_4$.

When after solvent removal, it refines residue with column chromatography (CH_2Cl_2 -MeOH=97.5-2.5), the recrystallization does from dichloromethane, title compound 150 mg it acquired as the colorless crystal.

m.p.: 218 deg (de comp.)

MS: 325 (MH⁺)

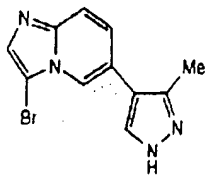
[0060]

実施例 5

3-ブromo-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0061]

[化 33]



[0062]

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2-a]イミダゾピリジン 795mg をジクロロメタン-メタノール (2-1) 混液 20ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.48ml、続いて $1M Br_2/CH_2Cl_2$ 3.43ml を加え、

[0060]

Working Example 5

3-bromo-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)imidazo {1 and 2-a} pyridine

[0061]

[Chemical Formula 33]

[0062]

6 - Melting (3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) {1 and 2-a} imidazo pyridine ン 795 mg in dichloromethane-methanol (2 - 1) mixed solution 20 ml, 1 hour it agitated with room temperature triethylamine 0.48 ml、continuously including 1

室温にて1時間攪拌した。

ジクロロメタン 100ml を加え、水洗し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。

MeOH-EtOAc より再結晶すると標題化合物が 淡黄色結晶として 820mg 得られた。

m.p.: 264~265° (decomp.)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.07(1H, dd, J=0.9, 1.6 Hz, H-5), 7.72(1H, dd, J=0.9, 9.3 Hz, H-8), 7.68(1H, br), 7.62(1H, s, H-2), 7.33(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz, H-7), 2.43(3H, s, Me)

MB r₂/CH₂Cl₂ 3.43 ml.

Including dichloromethane 100 ml, water wash it did, dried organic layer with Mg SO₄.

When recrystallization it does from MeOH-EtOAc, title compound 820 mg it acquired as pale yellow crystal.

m.p.: 264~265 deg (de comp.)

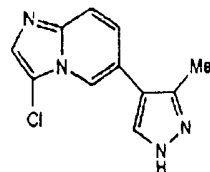
[0063]

実施例 6

3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0064]

[化 34]



[0065]

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2-a]イミダゾピリジン 240mg をメタノール 30ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド(NCS)180mg を加え、室温にて4時間攪拌した。

溶媒を留去し、ジクロロメタン 100ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98-2)にて精製すると、標題化合物が無色結晶として 280mg 得られた。

[0063]

Working Example 6

3-chloro-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)imidazo[1 and 2-a]pyridine

[0064]

[Chemical Formula 34]

[0065]

6-Melting (3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)[1 and 2-a]imidazo pyridine 240 mg in methanol 30 ml, 4 hours itagitated with room temperature N-chloro succinimide (NCS) including 180 mg.

It removed solvent, extracted with dichloromethane 100 ml, washed with saturated saline.

When organic layer is dried with Mg SO₄, after solvent removal, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98-2), title compound 280 mg it acquired as the colorless crystal.

JP1996183787A

1996-7-16

m.p.: 207~208 deg C

m.p.: 207~208 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.19(1H,m,H-5), 8.08(1H,d,J=8.8 Hz,H-8), 7.77(1H,s), 7.72(1H,s), 7.62(1H,dd,J=8.8,0.7 Hz,H-7), 2.50(3H,s,Me)

δ

<sup>1H-nmr

(CD Cl₃); de

(ppm): 8.19

(1 H,m,H-5),

8.08 (1

H,d,J=8.8

Hz,H-8), 7.77

(1 H,s), 7.72

(1 H,s), 7.62

(1

H,dd,J=8.8,0.7

Hz,H-7), 2.50

(3 H,s,Me)

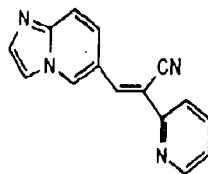
【0066】

実施例 7

6-[2-シアノ-2-(2-ピリジル)]エチニル イミダゾ
[1,2-a]ピリジン

【0067】

【化 35】



【0068】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
1.02g、2-シアノメチルピリジン 900mg をエタノール
50ml に溶解させナトリウムメチラート 95mg を
加え、80 deg C で 1 時間攪拌した。

反応液を約 1/3 まで留去し、析出した結晶を濾
取、冷エタノール洗し、乾燥すると標題化合物
が淡黄色結晶として 950mg 得られた。

m.p.: 149~151 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.82(1H,m), 8.65(1H,ddd,J=0.9,1.6,4.6 Hz), 8.46(1H,s), 7.94(1H,dd,J=1.8,9.5 Hz), 7.83(1H,ddd,J=1.8,7.8,7.8 Hz), 7.78(1H,s), 7.78~7.

【0066】

Working Example 7

6 - { 2 - cyano - 2 - (2 - pyridyl) } ethenyl imidazo { 1 and 2 - a }
pyridine

【0067】

【Chemical Formula 35】

【0068】

Melting imidazo { 1 and 2 - a } pyridine-6-carboxy aldehyde
1.02g、 2- cyanomethyl pyridine 900 mg in ethanol 50 ml, 1
hour itagitated with 80 deg C including sodium methylate 95
mg.

When it removes reaction mixture up to approximately 1/3, it
filters the crystal which was precipitated, cold ethanol
washing does, dries title compound 950 mg it acquired as pale
yellow crystal.

m.p.: 149~151 deg C

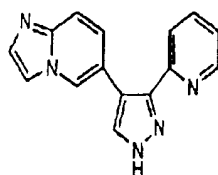
【0069】

実施例 8

6-[3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0070】

【化 36】



【0071】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液、東京化成株式会社製)10ml の THF10ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)3.6ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 7 の化合物 0.95g の THF50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 150ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー(EtoAc のみ)にて精製後、360mg をとり、これにエタノール 30ml、濃塩酸 1.2ml、フッ化カリウム 70mg を加え 0.5 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、EtoAc100ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をメタノールより再結晶すると標題化合物が無色結晶として 150mg 得られた。

m.p.:287~290° (decomp.)

【0069】

Working Example 8

6 - { 3 - (2 - pyridyl) - 1 H - pyrazole - 4 - yl } imidazo { 1 and 2 - a } pyridine

【0070】

【Chemical Formula 36】

【0071】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution, Tokyo Kasei Kogyo Co. Ltd. (DB 69-058-7365) KK make) in THF 10 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 0.95g of Working Example 7 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 150 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

After refining, you took 360 mg with column chromatography (Only EtoAc), 0.5 hours heating and refluxing youdid in this including ethanol 30 ml、 concentrated hydrochloric acid 1.2 ml、 potassium fluoride 70 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate solution, under vacuum removed ethanol, extracted with EtoAc100 ml.

organic layer fraction collection is done, after Mg SO₄ drying, when solvent isremoved, residue recrystallization is done from methanol, title compound 150 mg it acquired as colorless crystal.

m.p.:287~290 deg (de comp.)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.60~8.58(1H,m), 8.43~8.42(1H,m), 8.05~8.00(1H,m), 7.77(1H,d,J=1.5Hz), 7.74(1H,s), 7.66~7.64(1H,m), 7.66(1H,d,J=1.5Hz), 7.56~

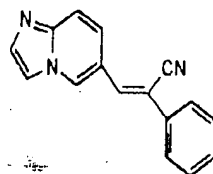
【0072】

実施例 9

6-(2-シアノ-2-フェニル)エチニル イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0073】

【化 37】



【0074】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、フェニルアセトニトリル 0.86g をエタノール 10ml に溶解させナトリウムメチラート 87mg を加え、80 deg C にて 1 時間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98-2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色の結晶として得られた。

酢酸エチル-エーテル-ヘキサンにて再結晶し、淡黄色粉末を得た(収量 1.01g)。

m.p.: 159~161° (decomp.)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.76(1H,dd,J=0.9,1.6Hz), 7.74(1H,dd,J=1.6,9.3Hz), 7.71~7.69(2H,m), 7.69~7.66(3H,m), 7.50~7.41(4H,m)

【0072】

Working Example 9

6 - (2 -cyano -2- phenyl) ethenyl imidazo {1 and 2 -a } pyridine

【0073】

【Chemical Formula 37】

【0074】

Melting imidazo {1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde 1.02g、 phenyl acetonitrile 0.86g in ethanol 10 ml, 1 hour it agitated with 80 deg C including sodium methylate 87 mg.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98-2), title compound it acquired as crystal of pale yellow.

recrystallization it did with ethylacetate-ether-hexane , acquired pale yellow powder (yield 1.01g).

m.p.: 159~161 deg (de comp.)

δ

<sup>1H-nmr
(CD Cl₃); de
(ppm): 8.76
(1

H,dd,J=0.9,1.6
Hz), 7.74 (1
H,dd,J=1.6,9.3
Hz), 7.71 -
7.69 (2 H,m),
7.69 - 7.66 (3
H,m), 7.50 -
7.41 (4 H,m)

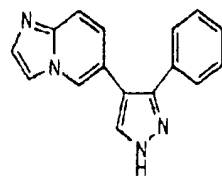
【0075】

実施例 10

6-(2-シアノ-2-フェニル)エチニル イミダゾ[1,2-a]
ピリジン

【0076】

【化 38】



【0077】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン
溶液)10ml の THF30ml 溶液に-78 deg C にて n-
ブチルリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)3.6ml
を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 9 の化合物 900mg の THF10ml
溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇
温させながら 4 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタ
ン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー
(EtOAc-MeOH=98.5:1.5)にて精製後、300mg を
とり、これにエタノール 15ml、濃塩酸 26 滴、フッ
化カリウム 53mg を加え 1.5 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン
100ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去
し、残渣をカラムクロマトグラフィー
(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると、標題化合物が淡褐色アモルファス状固体として 140mg 得
られた。

【0075】

Working Example 10

6 - (2 - cyano -2- phenyl) ethenyl imidazo {1 and 2 -a }
pyridine

【0076】

[Chemical Formula 38]

【0077】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane
solution) in THF 30 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20
min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6
mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 10 ml solution of compound 900 mg of
Working Example 9 in this, whiledripping, temperature rise
doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted
with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous
magnesium sulfate, removed solvent.

After refining, you took 300 mg with column chromatography
(EtOAc-MeOH=98.5:1.5), 1.5 hours heating and refluxing
youdid in this ethanol 15 ml、 concentrated hydrochloric acid
26 drop, including potassium fluoride 53 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate
solution, under vacuum removed ethanol, extracted with
dichloromethane 100 ml.

organic layer fraction collection is done, after Mg SO₄ drying,
when solvent is removed, residue is refined with column
chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 140
mg it acquired as light brown amorphous state solid.

¹H-NMR(CDCl₃)(ppm): 8.09(1H,m), 7.75(1H,s), 7.63(1H,d,J=1.1Hz), 7.56(1H,d,J=9.3Hz), 7.53(1H,d,J=1.1Hz), 7.47~7.37(5H,m), 7.08(1H,dd,J=1.6,9.3Hz) δ

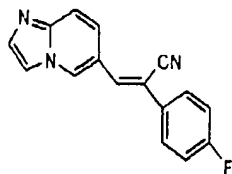
[0078]

実施例 11

6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニル イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0079]

【化 39】



[0080]

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、4-フルオロフェニルアセトニトリル 1.01g をエタノール 200ml に溶解させナトリウムメチラート 90mg を加え、90 deg C にて 1 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98-2)にて精製し、EtOAc-Ether-Hexane より再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量 1.22g)。

m.p.: 157~159 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)(ppm): 7.74~7.71(1H,m), 7.71(1H,s), 7.70(1H,s), 7.68~7.67(2H,m), 7.65(2H,dd,J=5.0,8.7Hz), 7.37(1H,s), 7.17(2H,t,J=8.7Hz) δ

[0078]

Working Example 11

6 - { 2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl) } ethynyl imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

[0079]

[Chemical Formula 39]

[0080]

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde 1.02g、4- fluoro phenyl acetonitrile 1.01g in ethanol 200 ml, 1 hour it agitated with 90 deg C including sodium methylate 90 mg.

When it removes solvent from reaction mixture, refines residue with the column chromatography (EtOAc-MeOH=98-2), recrystallization does from EtOAc-Ether-Hexane title compound it acquired (yield 1.22g) as colorless crystal.

m.p.: 157~159 deg C

^{1H}
(CD Cl₃)
(ppm): 7.
7.71 (1 H,
7.71 (1 H,
7.70 (1 H,
7.68 - 7.6
H,m),7.6

H,dd,J=5.
Hz), 7.37
H,s), 7.1
H,t,J=8.7

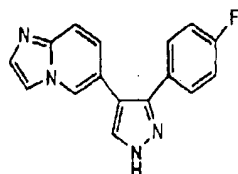
【0081】

実施例 12

6-[3-(4-フルオロフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン]

【0082】

【化 40】



【0083】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)10ml の THF10ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)3.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 11 の化合物 1.0g の THF50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製した。

これにエタノール 50ml、濃塩酸 3ml、フッ化カリウム 200mg を加え 0.5 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製した。

MeOH-EtOAc より再結晶すると標題化合物が無色結晶として 500mg 得られた。

m.p.:227~228 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

【0081】

Working Example 12

6 - { 3 - (4 - fluorophenyl - 1H - pyrazole - 4 - yl) imidazo { 1 and 2 - a } pyridine } }

【0082】

【Chemical Formula 40】

【0083】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 10 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 1.0g of Working Example 11 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

It refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2).

0.5 hours heating and refluxing it did in this including ethanol 50 ml、 concentrated hydrochloric acid 3 ml、 potassium fluoride 200 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate solution, under vacuum removed ethanol, extracted with dichloromethane 100 ml.

organic layer fraction collection was done, after Mg SO₄ drying, solvent was removed, residue was refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2).

When recrystallization it does from MeOH-EtOAc, title compound 500 mg it acquired as colorless crystal.

m.p.:227~228 deg C

(ppm): 8.08(1H, dd, J=0.9, 1.4 Hz), 7.74(1H, d, J=1.1 Hz), 7.65(1H, d, J=1.1 Hz), 7.58(1H, dd, J=0.9, 9.3 Hz), 7.54(1H, s), 7.48~7.44(2H, m), 7.10~7.1

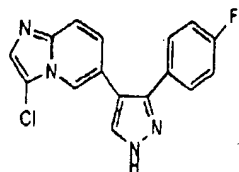
[0084]

実施例 13

3-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0085]

[化 41]



[0086]

[0086]

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 150mg をメタノール 20ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド(NCS)94mg を加え、70 deg C にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去しジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98-2) にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として 64mg 得られた。
¹H-NMR(CDCl₃)
 (ppm): 8.04(1H, dd, J=0.9, 1.8 Hz), 7.78(1H, s), 7.57(1H, s), 7.56(1H, dd, J=0.9, 9.3 Hz), 7.48~7.44(2H, m), 7.11~7.05(3H, m)]

6 - { 3 - (4 - fluorophenyl) imidazo [1, 2 - a] pyridine }
 methanol 20 ml
 agitated with
 chloro succin
 including 94
 solvent and e
 dichlorometh
 washed with
 saline. When
 dried with M
 solvent remo
 isrefined with
 chromatograp
 (EtOAc-MeO
 compound 64
 as the pale ye
 state solid. <5

(CDCl₃);dc
H,dd,J=0.9,1.
H,s), 7.57 (1
H,dd,J=0.9,9.
7.44 (2 H,m)
H,m))}

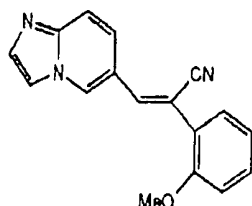
【0087】

実施例 14

6-[2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル)]エチニル イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0088】

【化 42】



【0089】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
1.02g、2-メトキシフェニルアセトニトリル 1.13g を
エタノール 20ml に溶解させナトリウムメチラート
76mg を加え、90 deg C で 8 時間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマト
グラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98:2)にて精製する
と、標題化合物が淡黄色固体として得られた(収
量 1.07g)。

m.p.:174~176 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):8.84(1H,m),7.87(1H,d,J=9.3Hz),7.76(1H,dd,J=9.3,1.6Hz),7.75(1H,m),7.71(1H,s),7.46~7.39(2H,m),7.45(1H,s),7.05(1H,td,J=1.1,7

【0087】

Working Example 14

6 - {2 -cyano -2- (2 -methoxy phenyl)} ethynyl imidazo { 1
and 2 -a } pyridine

【0088】

【Chemical Formula 42】

【0089】

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde
1.02g、 2- methoxyphenyl acetonitrile 1.13g in ethanol 20 ml,
8 -hour it agitated with 90 deg C including sodium methylate
76 mg.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is
refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98:2),
title compound it acquired (yield 1.07g) as pale yellow solid.

m.p.:174~176 deg C

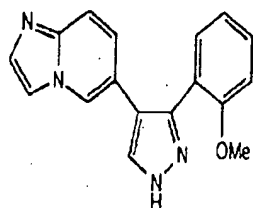
[0090]

実施例 15

6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-yl]
イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0091]

[化 43]



[0092]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン
溶液)10ml の THF10ml 溶液に-78 deg C にて n-
ブチルリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)3.6ml
を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 14 の化合物 1.06g の THF50ml
溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇
温させながら 2 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタ
ン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー(EtoAc のみ)にて精製
後、750mg をとり、これにエタノール 50ml、濃塩
酸 2ml、フッ化カリウム 120mg を加え 0.5 時間加
熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性と
し、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン
150ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去
し、残渣をカラムクロマトグラフィー
(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合
物が無色不定形固体として 170mg 得られた。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.20(1H,m), 7.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.76(1H,s), 7.73(1H,d,J=1.8Hz), 7.60(1H,d,J=1.8Hz), 7.43~7.38(2H,m), 7.24~7.23(1H,m), 7.05(1H,

[0090]

Working Example 15

6 - { 3 - (2 -methoxyphenyl) - 1 H-pyrazole-4-yl } imidazo
{ 1 and 2 -a } pyridine

[0091]

[Chemical Formula 43]

[0092]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane
solution) in THF 10 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20
min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6
mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 1.06g of
Working Example 14 in this, whiledripping, temperature rise
doing gradually to room temperature 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted
with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous
magnesium sulfate, removed solvent.

After refining, you took 750 mg with column chromatography
(Only EtoAc), 0.5 hours heating and refluxing youdid in this
including ethanol 50 ml, concentrated hydrochloric acid 2
ml, potassium fluoride 120 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate
solution, under vacuum removed ethanol, extracted with
dichloromethane 150 ml.

organic layer fraction collection is done, after Mg SO₄ drying,
when solvent isremoved, residue is refined with column
chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 170
mg it acquired as colorless amorphous solid.

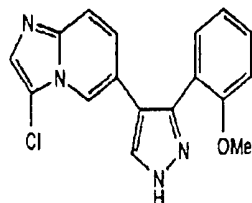
【0093】

実施例 16

3-クロロ-6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0094】

【化 44】



【0095】

6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 80mg をメタノール 15ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS)80mg を加え、室温にて3時間攪拌した。

溶媒を留去し、ジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として 50mg 得られた。

1H -NMR($CDCl_3$)

(ppm): 8.10(1H, dd, $J=0.9, 1.6$ Hz), 7.78(1H, s), 7.67(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59(1H, s), 7.38(1H, ddd, $J=8.4, 7.5, 1.6$ Hz), 7.27~7.24(2H, m), 7.04(1H, d, $J=$

[0093]

Working Example 16

3-chloro-6-[3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1 and 2-a]pyridine

[0094]

[Chemical Formula 44]

[0095]

6-Melting [3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1 and 2-a]pyridine 80 mg in methanol 15 ml, 3 hours it agitated with room temperature N-chloro succinimide (NCS) including 80 mg.

It removed solvent, extracted with dichloromethane 50 ml, washed with saturated saline.

When organic layer is dried with $MgSO_4$, after solvent removal, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 50 mg it acquired as the pale yellow amorphous state solid.

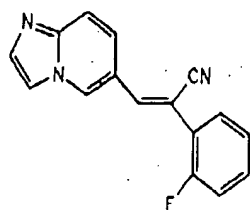
[0096]

実施例 17

6-[2-シアノ-2-(2-フルオロフェニル)]エチニル イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0097]

【化 45】



[0098]

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、2-フルオロフェニルアセトニトリル 1.01g をエタノール 20ml に溶解させナトリウムメチラート 90mg を加え、80 deg C で 7 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると、標題化合物が淡黄色固体として得られた(収量 930mg)。

m.p.: 161~162 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.75(1H, dd, J=0.9, 1.6 Hz), 7.76(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz), 7.72(1H, d, J=0.7 Hz), 7.72~7.68(1H, m), 7.68(1H, d, J=0.7 Hz), 7.61(1H, td, J=7.8, 1.

[0096]

Working Example 17

6 - { 2 -cyano -2- (2 -fluorophenyl) } ethenyl imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

[0097]

[Chemical Formula 45]

[0098]

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde 1.02g、 2- fluoro phenyl acetonitrile 1.01g in ethanol 20 ml, 7 hours it agitated with 80 deg C including sodium methylate 90 mg.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound it acquired (yield 930 mg) as pale yellow solid.

m.p.: 161~162 deg C

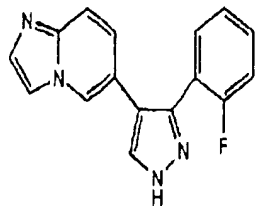
[0099]

実施例 18

6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0100]

【化 46】



[0101]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)10ml の THF10ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)3.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 17 の化合物 0.9g の THF50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2.5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 90ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製後、1.19g をとり、これにエタノール 50ml、濃塩酸 2ml、フッ化カリウム 120mg を加え 0.5 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=97:3)にて精製した。

EtOAc-n-Hexane より再結晶すると標題化合物が無色粉末として 140mg 得られた。

m.p.:226~228 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm) 8.08(1H,m), 7.78(1H,s), 7.63(1H,d,J=0.9Hz), 7.56(1H,d,J=9.2Hz), 7.53(1H,d,J=0.9Hz), 7.41~7.36(2H,m), 7.20~7.13(2H,m), 7.06(1H,

[0099]

Working Example 18

6 - { 3 - (2 - fluorophenyl) - 1 H - pyrazole - 4 - yl } imidazo { 1 and 2 - a } pyridine

[0100]

[Chemical Formula 46]

[0101]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 10 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 0.9g of Working Example 17 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 2.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 90 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

After refining, you took 1.19 g with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), 0.5 hours heating and refluxing youdid in this including ethanol 50 ml、 concentrated hydrochloric acid 2 ml、 potassium fluoride 120 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate solution, under vacuum removed ethanol, extracted with dichloromethane 100 ml.

organic layer fraction collection was done, after Mg SO₄ drying, solvent wasremoved, residue was refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=97:3).

When recrystallization it does from EtOAc-n- Hexane, title compound 140 mg it acquiredas colorless powder.

m.p.:226~228 deg C

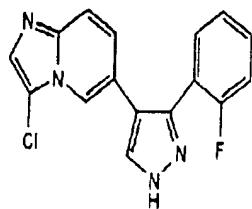
[0102]

実施例 19

3-クロロ-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0103]

【化 47】



[0104]

6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 170mg をメタノール 20ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS) 100mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

溶媒を留去し、ジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として 100mg 得られた。

m.p.: 188~189 deg C

1H -NMR($CDCl_3$)

(ppm): 8.02(1H,m), 7.84(1H,s), 7.56(1H,s), 7.55(1H,d,J=8.4Hz), 7.44~7.38(2H,m), 7.21~7.15(2H,m), 7.12(1H,dd,J=1.6,8.4Hz)

[0102]

Working Example 19

3-chloro-6-[3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1 and 2-a]pyridine

[0103]

[Chemical Formula 47]

[0104]

6 - Melting { 3 - (2 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2 -a } pyridine 170 mg in methanol 20 ml, 4 hours it agitated with room temperature N- chloro succinimide (NCS) including 100 mg.

It removed solvent, extracted with dichloromethane 50 ml, washed with saturated saline.

When organic layer is dried with $Mg SO_4$, after solvent removal, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 100 mg it acquired as the pale yellow solid.

m.p.: 188~189 deg C

δ ^{1H}
($CD Cl_3$
(ppm):
(1 H,m)
(1 H,s),
(1 H,s),
(1 H,d,J

Hz), 7.4
7.38 (2
H,m), 7.
7.15 (2
7.12 (1
H,dd,J=
Hz)

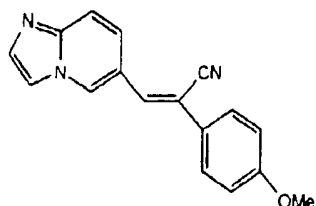
【0105】

実施例 20

6-[2-シアノ-2-(4-メトキシフェニル)]エチニル イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0106】

【化 48】



【0107】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
1.02g、4-メトキシフェニルアセトニトリル 1.13g を
エタノール 20ml に溶解させナトリウムメチラート
120mg を加え、80 deg C で 1 時間攪拌した。

冷後、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗して
乾燥すると、標題化合物が淡黄色結晶として得
られた(収量 1.18g)。

m.p.:125~127 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.73(1H,s), 7.70~7.66(3H,m), 7.61(2H,d,J=8.2Hz), 7.32(1H,s), 7.26(1H,d,J=1.1Hz), 6.98(2H,d,J=8.2Hz), 3.87(3H,s)

【0105】

Working Example 20

6 - { 2 -cyano -2- (4 -methoxyphenyl) } ethynyl imidazo { 1
and 2 -a } pyridine

【0106】

[Chemical Formula 48]

【0107】

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde
1.02g、 4- methoxyphenyl acetonitrile 1.13g in ethanol 20 ml,
1 hour it agitated with 80 deg C including sodium methylate
120 mg.

When after cold, it filters crystal which was precipitated, cold
ethanol washing does and dries, title compound it acquired
(yield 1.18g) as pale yellow crystal.

m.p.:125~127 deg C

δ <sup>1H-n
(CD Cl₃);d
(ppm): 8.7
(1 H,s), 7.7
- 7.66 (3
H,m), 7.61
H,d,J=8.2
Hz), 7.32 (H,s), 7.26 (H,d,J=1.1 Hz), 6.98 (H,d,J=8.2 Hz), 3.87 (H,s)

【0108】

実施例 21

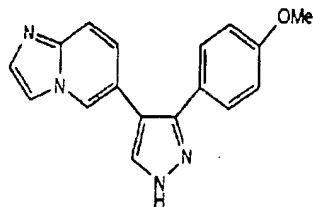
【0108】

Working Example 21

6-{3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0109]

[化 49]



[0110]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)10ml の THF10ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)3.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 20 の化合物 1.06g の THF50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 150ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

カラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製後、800mg をとり、これにエタノール 50ml、濃塩酸 1.4ml、フッ化カリウム 80mg を加え 0.5 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として 340mg 得られた。

m.p.:226~227 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):8.09(1H,m),7.72(1H,d,J=1.1Hz),7.63(1H,d,J=1.1Hz),7.56(1H,dd,J=9.3,0.7Hz),7.53(1H,s),7.38(2H,d,J=8.2Hz),7.09(1H,dd,J=9.3,1

6 - { 3 - (4 -methoxyphenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

[0109]

[Chemical Formula 49]

[0110]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 10 ml solution of 10 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 3.6 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 1.06g of Working Example 20 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually to room temperature 5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 150 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

After refining, you took 800 mg with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), 0.5 hours heating and refluxing you did in this including ethanol 50 ml、concentrated hydrochloric acid 1.4 ml、potassium fluoride 80 mg.

It made alkaline after cold, including potassium carbonate solution, under vacuum removed ethanol, extracted with dichloromethane 100 ml.

organic layer fraction collection is done, after Mg SO₄ drying, when solvent isremoved, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 340 mg it acquired as pale yellow solid.

m.p.:226~227 deg C

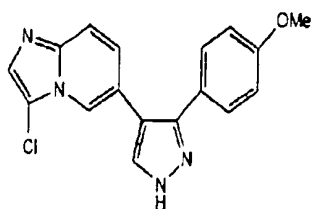
[0111]

実施例 22

3-クロロ-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0112]

【化 50】



[0113]

6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 300mg をメタノール 50ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS)200mgを加え、室温にて3時間攪拌した。

溶媒を留去し、ジクロロメタン 100ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合物が淡黄色結晶として 150mg 得られた。

m.p.:208~210 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):8.05(1H,dd,J=0.9,1.6Hz),7.77(1H,s),7.56(1H,s),7.53(1H,dd,J=0.9,9.3Hz),7.37(2H,d,J=8.9Hz),7.12(1H,dd,J=1.6,9.3Hz),6.92(2H,d

[0111]

Working Example 22

3-chloro-6-{3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl}imidazo{1 and 2-a}pyridine

[0112]

[Chemical Formula 50]

[0113]

6-Melting {3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl}imidazo{1 and 2-a}pyridine 300 mg in methanol 50 ml, 3 hours it agitated with room temperature N-chloro succinimide (NCS) including 200 mg.

It removed solvent, extracted with dichloromethane 100 ml, washed with saturated saline.

When organic layer is dried with Mg SO₄, after solvent removal, residue is refined with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2), title compound 150 mg it acquired as the pale yellow crystal.

m.p.:208~210 deg C

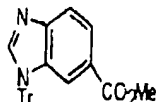
[0114]

製造例 1

1-トリフェニルメチルベンズイミダゾール 6-カルボン酸メチルエステル

[0115]

【化 51】



[0116]

ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 95.0g をメタノール 800ml に加え、さらに濃硫酸 86.1g を加え、16 時間加熱還流した。

冷後、炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、メタノールを減圧留去した。

生じた沈澱を濾取し、100 deg C にて乾燥すると、ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルが褐色粉末として得られた(収量 103g)。

これを精製せずに次の反応に用いた。

ベンズイミダゾール 5-カルボン酸メチルエステル 52.85g を DMF 260ml に懸濁し、水素化ナトリウム 13.2g を加え、1 時間攪拌した。

トリフェニルメチルクロリド 100g を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。

反応液を氷水 4l に加え、生じた沈澱を濾取し、乾燥した。

得られた粉末にメタノール 1.2l を加え攪拌し、不溶性の固体を濾取した。

これを CH_2Cl_2 -MeOH より再結晶すると、標題化合物が無色結晶として得られた(収量 65.8g)。

m.p.: 171~173 deg C

MS: 419(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 8.08(1H,s,H-2), 7.78~7.76(2H,m), 7.42~7.37(9H,m), 7.17~7.12(7H,m), 3.69(3H,s,Me)

[0114]

Production Example 1

1-triphenyl methyl benzimidazole 6-carboxylic acid methyl ester

[0115]

[Chemical Formula 51]

[0116]

benzimidazole-5-carboxylic acid 95.0g in addition to methanol 800 ml, furthermore including concentrated sulfuric acid 86.1g, 16 hours heating and refluxing it did.

It neutralized after cold, including aqueous potassium carbonate solution, vacuum distillation did methanol.

When it filters precipitation which it occurs, dries with 100 deg C, benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester it acquired (yield 103 g) as brown powder.

Without refining this it used for following reaction.

Suspension it did benzimidazole 5-carboxylic acid methyl ester 52.85g in DMF 260 ml, 1 hour it agitated including sodium hydride 13.2g.

Including triphenyl methyl chloride 100g, 1.5 hours it agitated with the room temperature.

reaction mixture in addition to ice water 4l, it filtered precipitation which it occurs, dried.

It agitated in powder which it acquires including methanol 1.2l, filtered insoluble solid.

When recrystallization it does this from CH_2Cl_2 -MeOH, title compound it acquired (yield 65.8g) as colorless crystal.

m.p.: 171~173 deg C

MS: 419 (MH⁺)

δ

<sup>1H-nmr

(DMSO-d₆); de

(ppm): 8.08 (1

H,s,H-2), 7.78 - 7.76

(2 H,m), 7.42 - 7.37

(9 H,m), 7.17 - 7.12(7

H,m), 3.69 (3
H,s,Me)

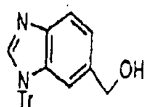
[0117]

製造例 2

1-トリフェニルメチル-6-ヒドロキシメチル ベンズ
イミダゾール

[0118]

[化 52]



[0119]

製造例 1 の化合物 89.74g を THF1000ml に溶解
し、窒素気流下、水素化リチウムアルミニウム
(LiAlH₄)20.3g の THF100ml 溶液に 1 時間かけ
て滴下し、更に室温にて 3 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム(NH₄Cl)水溶液 54ml を
注意して加え、濾過、溶媒を留去すると標題化
合物が無色アモルファス状固体として得られた
(収量 75.0g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.93(1H,s,H-2), 7.75(1H,d,J=8.2Hz,H-4), 7.34~7.16(16H,m,
φ,H-7), 6.45(1H,d,J=0.7Hz,H-7), 4.46(2H,s,CH₂)

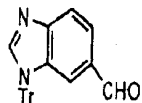
[0120]

製造例 3

1-トリフェニルメチル-6-ホルミル ベンズイミダゾ
ール

[0121]

[化 53]



[0122]

製造例 2 の化合物 75.0g をジクロロメタン
1000ml に溶解し、活性化二酸化マンガン
(MnO₂)225g を加え、室温にて 1 日撹拌した。

メタノールの 100ml を加え、濾過、残渣をジクロ

[0117]

Production Example 2

1 -triphenyl methyl — 6 -hydroxymethyl benzimidazole

[0118]

[Chemical Formula 52]

[0119]

It melted compound 89.74g of Production Example 1 in THF
1000 ml, under nitrogen stream, the lithium aluminum
hydride (Li Al H₄) 1 hour applied dripped in THF 100 ml
solution of 20.3 g and furthermore 3 hours agitated with room
temperature .

When noting, it adds saturated ammonium chloride (NH₄Cl)
aqueous solution 54 ml, removes filtration and the solvent
title compound it acquired (yield 75.0g) as colorless
amorphous state solid.

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de (ppm): 7.93 (1
H,s,H-2), 7.75 (1 H,d,J=8.2 Hz,H-4), 7.34 -
7.16 (16 H,m,ph, H-7), 6.45 (1 H,d,J=0.7
Hz,H-7), 4.46 (2 H,s,CH₂)

[0120]

Production Example 3

1 -triphenyl methyl — 6 -formyl benzimidazole

[0121]

[Chemical Formula 53]

[0122]

It melted compound 75.0g of Production Example 2 in
dichloromethane 1000 ml, 1 day it agitated with room
temperature activated manganese dioxide (Mn O₂) including
225 g.

Including 100 ml of methanol, filtration and residue

ロメタン-メタノール(5:1)IIで洗浄した。

得られた溶液を合して溶媒を留去し、エタノールで再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量 48.5g)。

m.p.: 199~200 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 9.66(1H,s,CHO), 8.10(1H,s,H-2), 7.88(1H,d,J=8.4Hz,H-4), 7.74(1H,dd,J=1.5,8.4Hz,H-5), 7.36~7.16(15H,m,φ), 6.95(1H,m,H-7)

dichloromethane-methanol (5: 1) you washed with 1 l.

Combination doing solution which it acquires, when it removes the solvent, recrystallization does with ethanol title compound it acquired (yield 48.5 g) as the colorless crystal.

m.p.: 199~200 deg C

δ <sup>1H-nmr (CD Cl₃);de (ppm): 9.66 (1 H,s,CHO), 8.10 (1 H,s,H-2), 7.88 (1 H,d,J=8.4 Hz,H-4), 7.74 (1 H,dd,J=1.5,8.4 Hz,H-5), 7.36 - 7.16 (15 H,m,;ph), 6.95 (1 H,m,H-7)

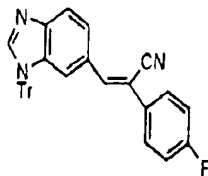
[0123]

実施例 23

1-トリフェニルメチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]ベンズイミダゾール

[0124]

[化 54]



[0123]

Working Example 23

1 -triphenyl methyl — 6 - { 2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl) ethenyl } benzimidazole

[0124]

[Chemical Formula 54]

[0125]

製造例 3 の化合物 53.1g を 4-フロロフェニルアセトニトリル(p-F-C₆H₄CH₂CN)18.5g をエタノールに懸濁し、28%ナトリウムメチレート-メタノール溶液 6.6ml を加え、2 時間加熱還流した。

冷後、生じた沈澱を濾取し、冷エタノールで洗浄すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 52.4g)。

m.p.: 210~212 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.01(1H,s,H-2), 7.84(1H,d,J=8.6Hz,H-4), 7.81(1H,dd,J=8.6,1.6Hz,H-5), 7.53~7.50(2H,m,φ), 7.36~7.21(15H,m,Tr), 7.16(1H,s,CH), 7.07(2H,dd,J=8.8,8.6Hz), 7.01(1H,m,H-7)

[0125]

compound 53.1g of Production Example 3 4-fluoro phenyl acetonitrile (p- F-C₆H₄CH₂CN) suspension it did 18.5 g in ethanol, 2 hours heating and refluxing it did including 28% sodium methylate-methanol solution 6.6 ml.

When after cold, it filters precipitation which it occurs, washes with cold ethanol, title compound it acquired (yield 52.4 g) as pale yellow crystal.

m.p.: 210~212 deg C

δ <sup>1H-nmr (CD Cl₃);de (ppm): 8.01 (1 H,s,H-2), 7.84 (1 H,d,J=8.6

Hz, H-4), 7.81 (1
H, dd, J=8.6, 1.6
Hz, H-5), 7.53 -
7.50 (2 H, m, ph),
7.36 - 7.21 (15
H, m, Tr), 7.16 (1
H, s, CH), 7.07 (2
H, dd, J=8.8, 8.6
Hz), 7.01 (1
H, m, H-7)

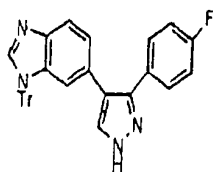
[0126]

実施例 24

1-トリフェニルメチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0127]

【化 55】



[0128]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)34ml の THF34ml 溶液に-78 deg C にて、n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)25ml を加え同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 23 の化合物 7.22g の THF80ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 200ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF50ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロライドの THF 溶液 50ml を加え、室温にて一夜攪拌した。

反応液に水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈殿が生じた。

これを濾取、水洗し、乾燥後、ジクロロメタンで再結晶すると、標題化合物が無色の結晶として得られた(収量 6.92g)。

m.p.: 224~226 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

[0126]

Working Example 24

1-triphenyl methyl - 6 - { 3 - (4 - fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benz イミダゾール

[0127]

[Chemical Formula 55]

[0128]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 34 ml solution of 34 ml - with 78 deg C, 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 25 ml.

20 min applying THF 80 ml solution of compound 7.22g of Working Example 23 in this, while dripping, temperature rise doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 200 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 50 ml, in this overnight itagitated with room temperature including THF solution 50 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

When in reaction mixture THF is removed under vacuum including the water 100 ml, precipitation occurred.

When it filters this, water wash does, after drying, recrystallization does with dichloromethane, title compound it acquired (yield 6.92g) as crystal of colorless.

m.p.: 224~226 deg C

δ

<sup>1H-nmr

(ppm): 7.88 (1H, s, H-2), 7.70 (1H, dd, J=0.7, 8.4 Hz, H-4), 7.33~7.24 (10H, m), 7.19 (2H, dd, J=8.8, 5.3 Hz, ϕ -F), 7.13~7.09 (7H, m), 6.87 (2H, t, J=8.8 Hz, ϕ -F), 6.38 (1H, m, H-7)

(CDCl₃); de
(ppm): 7.88 (1H, s, H-2), 7.70 (1H, dd, J=0.7, 8.4 Hz, H-4), 7.33~7.24 (10H, m), 7.19 (2H, dd, J=8.8, 5.3 Hz, ϕ -F), 7.13~7.09 (7H, m), 6.87 (2H, t, J=8.8 Hz, ϕ -F), 6.38 (1H, m, H-7)

【0129】

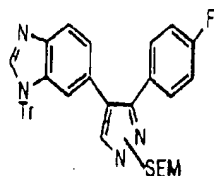
実施例 25

1-トリフェニルメチル-6-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-トリフェニルメチル-6-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0130】

【化 56】



【0131】

実施例 24 の化合物 6.92g を DMF 100ml に懸濁し、水素化ナトリウム (60% in oil) 637mg を加え、40 分間攪拌すると、透明な溶液が得られた。

これにトリメチルシリルエトキシメチルクロリド 2.82ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。

水 300ml を加え、ジクロロメタン 300ml で抽出した。

有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ 1:1 の混合物が、アメ状物として得られた (収量 8.13g)。

【0129】

Working Example 25

1-triphenyl methyl — 6 - {1 - (2-trimethylsilyl ethoxymethyl) - 3 - (4-fluorophenyl) - pyrazole-4-yl} benzimidazole

1-triphenyl methyl — 6 - {1 - (2-trimethylsilyl ethoxymethyl) - 5 - (4-fluorophenyl) - pyrazole-4-yl} benzimidazole

【0130】

[Chemical Formula 56]

【0131】

When suspension it does compound 6.92g of Working Example 24 in DMF 100 ml, 40 min it agitates sodium hydride (60% in oil) including 637 mg, transparent solution acquired.

In this 3 hours it agitated with room temperature including trimethylsilyl ethoxymethyl chloride 2.82 ml.

Including water 300 ml, it extracted with dichloromethane 300 ml.

organic layer twice was washed with saturated saline, after drying, solvent was removed with anhydrous magnesium sulfate.

residue when it attaches on column chromatography, liquates with 1% methanol-dichloromethane, the title compound almost 1: mixture of 1, making network ones, it acquired (yield 8.13g).

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.91(0.5H,s), 7.85(0.5H,s), 7.73(0.5H,d,J=8.4Hz), 7.66(0.5H,d,J=8.4Hz), 7.39~7.10(19H,m), 7.10~7.05(1H,m), 6.95(1H,t,J=8.6Hz), 6.

【0132】

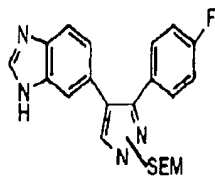
実施例 26

5-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

5-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0133】

【化 57】



【0132】

Working Example 26

5 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 3 - (4 -fluorophenyl) - pyrazole-4- yl } benzimidazole

5 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 5 - (4 -fluorophenyl) - pyrazole-4- yl } benzimidazole

【0133】

【Chemical Formula 57】

【0134】

実施例 25 の化合物 8.13g をメタノールの 50ml に溶解し、1N 塩酸 13ml を加えた。

この溶液を、10%パラジウム-カーボン (Pd-C) 2.8g のメタノール 10ml 溶液に加え、水素気流下 50 deg C で 1 時間攪拌した。

冷後、反応液を濾過し、濾液に飽和重層水を加えて中和し、溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ 1:1 の混合物が無色アモルファス状固体として得られた(収量 4.16g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 12.5(1H, br), 8.26(0.5H, s), 8.21(0.5H, s), 8.17(0.5H, s), 7.95(0.5H, s), 7.52~7.47(3H, m), 7.38(1H, t, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=9.0Hz), 7.12(0

【0134】

compound 8.13g of Working Example 2 5 was melted in 50 ml of methanol, 1 N hydrochloric acid 13 ml was added.

This solution, 10% palladium-carbon (Pd-C) in addition to methanol 10 ml solution of 2.8 g, 1 hour it agitated with 50 deg C under hydrogen stream.

After cold, it filtered reaction mixture, it neutralized in filtrate including saturated aqueous sodium bicarbonate, removed solvent.

residue when it attaches on column chromatography, liquates with 2% methanol-dichloromethane, the title compound almost 1: mixture of 1 it acquired (yield 4.16g) as colorless amorphous state solid.

【0135】

実施例 27

5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]
-1H-ベンズイミダゾール

【0136】

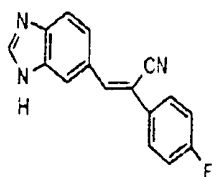
【0135】

Working Example 2 7

5 - { 2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl) ethenyl } - 1
H-benzimidazole

【0136】

【化 58】



[Chemical Formula 58]

【0137】

実施例 23 の化合物 50.0g をメタノール 100ml に懸濁させ、ピリジン塩酸塩 11.43g を加え、70 deg C で 1.5 時間撹拌した。

冷却後、反応液を濾過し、エタノール、次いで飽和炭酸水素ナトリウム氷水で洗浄し、乾燥すると、標題化合物が淡黄色の固体として得られた。

m.p.: 254~255 deg C

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 8.94(1H,s), 8.34(1H,br,s), 8.18(1H,s), 7.93(1H,dd,J=1.1,8.6Hz), 7.86~7.80(3H,m), 7.37(2H,t,J=8.9Hz)

【0137】

Suspension of compound 50.0g of Working Example 23 in methanol 100 ml, 1.5 hours itagitated with 70 deg C including pyridine acetate 11.43g.

After cooling, when it filters reaction mixture, ethanol, washes next with saturated sodium bicarbonate ice water, dries, title compound it acquired as solid of pale yellow.

m.p.: 254~255 deg C

¹H-nmr
(DMSO-d₆), de
(ppm): 8.94 (1
H,s), 8.34 (1
H,br,s), 8.18
(1 H,s), 7.93
(1
H,dd,J=1.1,8.6
Hz), 7.86 -
7.80 (3
H,m), 7.37 (2
H,t,J=8.9 Hz)

【0138】

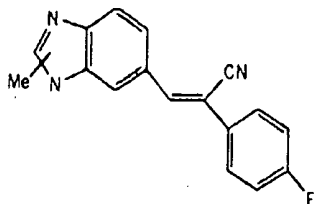
実施例 28

1-メチル-6-([2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニル)ベンズイミダゾール

1-メチル-5-([2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニル)ベンズイミダゾール

【0139】

【化 59】



【0138】

Working Example 28

1-methyl-6- (2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl)) ethenyl benzimidazole

1-methyl-5- (2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl)) ethenyl benzimidazole

【0139】

[Chemical Formula 59]

【0140】

実施例 27 の化合物 350mg を DMF10ml に溶解し、水素化ナトリウム(60% in oil)100mg を加え、室温で 45 分間攪拌した。

これにヨウ化メチル 192mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

反応液に水を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=9:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色の不定形固体として得られた(収量 200mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.26(0.4H,m), 8.21(0.6H,m), 8.14(0.6H,dd,J=1.8,8.4Hz), 8.03(0.4H,s), 7.99(0.6H,s), 7.90(0.4H,m), 7.75~7.70(2H,m), 7.69~7.66(0.4H

[0140]

It melted compound 350 mg of Working Example 2 7 in DMF 10 ml, between 45 min itagitated with room temperature sodium hydride (60% in oil) including 100 mg.

In this 4 hours it agitated with room temperature including methyl iodide 192 mg.

In reaction mixture it extracted with dichloromethane 100 ml including water.

When after solvent removal, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=9 : 1), the mixture of title compound it acquired (yield 200 mg) as brown-amorphous solid.

【0141】

実施例 29

1-メチル-5or6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0142】

【化 60】

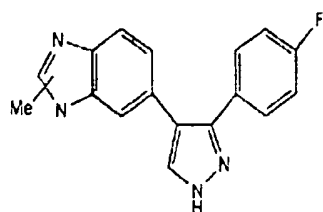
[0141]

Working Example 2 9

1-methyl-5or6- {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0142]

[Chemical Formula 60]



【0143】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)1.85ml の THF 5ml 溶液に -78 deg C にて、n-ブチルリチウム (1.6 mol/l: ヘキサン溶液) 0.68 ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 28 の化合物 200mg の THF 10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 4 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。

水 50ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗し、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98:2)にて精製した。

第 1 画分より 6-ピラゾール体が得られ、CH₂Cl₂ より再結晶すると、無色結晶として 36mg 得られた。

第 2 画分より 5-ピラゾール体が淡褐色アモルファス状固体として得られた(収量 51mg)。

m.p.: 230~231 deg C

6-ピラゾール体

MS: 293 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 13.05(1H, br), 8.14(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, d, J=1.6Hz), 7.45~7.41(2H, m), 7.20~7.10(2H, m), 7.02(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 3.

[0143]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 5 ml solution of 1.85 ml - with 78 deg C, 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: hexane solution) including 0.68 ml.

20 min applying THF 10 ml solution of compound 200 mg of Working Example 28 in this, while dripping, temperature rise doing gradually 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 10 ml, in this 2 hours itagitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 50 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, water wash did, after drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98:2).

When 6-pyrazole than first fraction body is acquired, recrystallization does from CH₂Cl₂, 36 mg it acquired as colorless crystal.

5-pyrazole than second fraction body it acquired (yield 51 mg) as light brown amorphous state solid.

m.p.: 230~231 deg C

6-pyrazole body

MS: 293 (MH⁺)

5-ピラゾール体

5-pyrazole body

MS:293(MH⁺)MS:293 (MH⁺)¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.87(1H,s), 7.74(1H,d,J=1.6Hz), 7.42(2H,dd,J=8.8,5.4Hz), 7.32(1H,d,J=8.2Hz), 7.21(1H,dd,J=8.2,1.6Hz), 7.12(1H,s), 6.98(2H,dd,J=

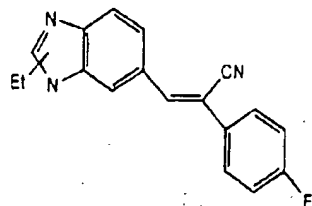
【0144】

実施例 30

1-エチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エ
テニル ベンズイミダゾール1-エチル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エ
テニル ベンズイミダゾール

【0145】

【化 61】



【0146】

実施例 27 の化合物 700mg を THF に懸濁させ、
水素化ナトリウム(60% in oil)160mg を加え、室
温で 45 分間攪拌した。

これにヨウ化エチル 833mg を加え、50 deg C で 4
時間攪拌後、更に 416mg を加え、同温にて更に
4 時間攪拌した。

【0144】

Working Example 30

1-ethyl-6- {2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl)} ethenyl
benzimidazole1-ethyl-5- {2 -cyano -2- (4 -fluorophenyl)} ethenyl
benzimidazole

【0145】

[Chemical Formula 61]

【0146】

Suspension doing compound 700 mg of Working Example 2
7 in THF, 45 min itagitated with room temperature sodium
hydride (60% in oil) including 160 mg.

With 50 deg C furthermore 4 hours it agitated with same
temperature 4 hours agitation later, furthermore including 416
mg, in this including ethyl iodide 833 mg.

JP1996183787A

1996-7-16

反応液に水を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

In reaction mixture it extracted with dichloromethane 100 ml including water.

溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH=99:1) にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた(収量 580mg)。

When after solvent removal, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=99:1), the mixture of title compound it acquired (yield 580 mg) as brown amorphous state solid.

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.26(1/3H,m), 8.16(2/3H,m), 8.09(1/3H,m), 8.07(1/3H,m), 8.03(1/3H,s), 8.00(2/3H,s), 7.85(1/3H,dd,J=0.5,8.4Hz), 7.70~7.66(2H,m, ϕ), 7.63(1/3H,s), 7.62(2/3H,s), 7.60(2/3H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.50(2/3H,d,J=8.4Hz), 7.18~7.13(2H,m, ϕ)

[0147]

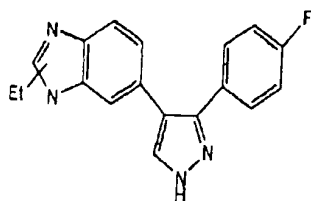
実施例 31

1-エチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0148]

【化 62】



[0147]

Working Example 31

1-ethyl-6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]benzimidazole

1-ethyl-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]benzimidazole

[0148]

[Chemical Formula 62]

[0149]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液) 4.83 ml の THF 5 ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6 mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.78 ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 30 の化合物 550 mg の THF 10 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100 ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 15 ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 2.5 時間撹拌した。

水 50 ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1 のち 98:2)にて精製した。

高 R_f 値を示す分画より 6-ピラゾール体が、また、低 R_f 値を示す分画より 5-ピラゾール体が、ともに褐色不定形固体としてそれぞれ 110 mg、153 mg 得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.90(1H,s), 7.76(1H,s), 7.75(1H,dd,J=0.7,8.4 Hz), 7.45(2H,dd,J=8.7,5.3 Hz), 7.27(1H,s), 7.23(1H,dd,J=1.6,8.4 Hz), 7.03(2H,t,J=8.7 Hz)

[0149]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 5 ml solution of 4.83 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) including 1.78 ml.

20 min applying THF 10 ml solution of compound 550 mg of Working Example 30 in this, while dripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 15 ml, in this 2.5 hours itagitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 50 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (After 98 CH₂Cl₂-MeOH=99:1:2).

6-pyrazole than fraction which shows high R_f value body, in addition, 5-pyrazole than fraction which shows low R_f value body, 110 mg, 153 mg acquired respectively as brown amorphous solid together.

6-pyrazole body

5-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.93(1H,s), 7.75(1H,m), 7.73(1H,s), 7.44(2H,dd,J=8.7,5.3 Hz), 7.34(1H,dd,J=8.4,0.5 Hz), 7.21(1H,dd,J=8.4,1.5 Hz), 7.01(2H,dd,J=8.7,

5-pyrazole body

(ppm): 7.93(1H,s), 7.75(1H,m), 7.73(1H,s), 7.44(2H,dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.34(1H,dd, J=8.4, 0.5 Hz), 7.21(1H,dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.01(2H,dd, J=8.7,

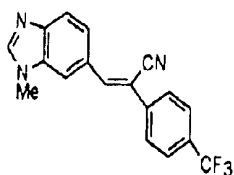
[0150]

実施例 32

1-メチル-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-シアノ]エテニル ベンズイミダゾール

[0151]

【化 63】



[0152]

製造例 8 の化合物 160mg、4-トリフロロメチルフェニルアセトニトリル 185mg をエタノール 3ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え室温で 2 時間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=97:3)にて精製した。

CH₂Cl₂-n-Hex より再結晶すると標題化合物が無色粉末として得られた(収量 257mg)。

m.p.: 166~168 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.26(1H,m,H-7), 8.00(1H,s,H-2), 7.87(1H,d,J=8.4Hz,H-4), 7.82(2H,d,J=8.2Hz,φ), 7.76(1H,s,CH=), 7.72(2H,d,J=8.2Hz,φ), 7.67(1H,dd,J=1.8,8.4Hz,H-5), 3.93(3H,s,Me)

[0150]

Working Example 32

1-methyl-6-[2-(4-trifluoromethyl phenyl)-2-cyano]ethenyl benzimidazole

[0151]

[Chemical Formula 63]

[0152]

Melting compound 160 mg, 4-trifluoromethyl phenyl acetonitrile 185 mg of Production Example 8 in ethanol 3 ml, 2 hours itagitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

solvent was removed from reaction mixture, residue was refined with the column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=97:3).

When recrystallization it does from CH₂Cl₂-n-Hex, title compound it acquired (yield 257 mg) as the colorless powder.

m.p.: 166~168 deg C

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de (ppm): 8.26 (1 H,m,H-7), 8.00 (1 H,s,H-2), 7.87 (1 H,d,J=8.4 Hz,H-4), 7.82 (2 H,d,J=8.2 Hz,;ph), 7.76 (1 H,s,CH=), 7.72 (2 H,d,J=8.2

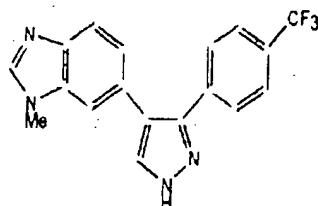
[0153]

実施例 33

1-メチル-6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0154]

[化 64]



[0155]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)1.82ml の THF 2ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: ヘキサン溶液)1.34ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 32 の化合物 250mg の THF 8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 5ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液 1.5ml を加え、室温にて 2 時間撹拌した。

水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98:2)にて精製した。

酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量 218mg)。

m.p.: 213~215 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.89(1H, s, H-2), 7.76(1H, s), 7.76(1H, dd, J=8.4, 0.7 Hz, H-4), 7.62(2H, d, J=8.2 Hz, φ), 7.56(2H, d, J=8.2 Hz, φ), 7.29(1H, m, H-7), 7.21(1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz, H-5), 3.77(3H, s, Me)

Hz, s, ph), 7.67 (1
H, dd, J=1 8, 8.4 Hz, H-5),
3.93 (3 H, s, Me)

[0153]

Working Example 33

1-methyl-6-[3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzimidazole

[0154]

[Chemical Formula 64]

[0155]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 2 ml solution of 1.82 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: hexane solution) including 1.34 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 250 mg of Working Example 32 in this, while dripping, temperature rise doing gradually to room temperature 3 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 5 ml, in this 2 hours itagitated with room temperature including THF solution 1.5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 100 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98:2).

When recrystallization it does from ethylacetate, title compound it acquired (yield 218 mg) as the colorless crystal.

m.p.: 213~215 deg C

<sup>1H-nmr (CDCl₃); de
(ppm): 7.89 (1 H, s, H-2),
7.76 (1 H, s), 7.76 (1
H, dd, J=8.4, 0.7 Hz, H-4),
7.62 (2 H, d, J=8.2 Hz,
φ), 7.56 (2 H, d, J=8.2 Hz,
φ), 7.29 (1 H, m, H-7), 7.21 (1 H, dd, J=8.4, 1.6 Hz, H-5), 3.77 (3 H, s, Me)

7.62 (2 H,d,J=8.2 Hz,;ph),
 7.56 (2 H,d,J=8.2 Hz,;ph),
 7.29 (1 H,m,H-7),7.21 (1
 H,dd,J=8.4,1.6 Hz,H-5),
 3.77 (3 H,s,Me)

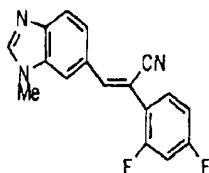
【0156】

実施例 34

1-メチル-6-(2-シアノ-2-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル))エチニル ベンズイミダゾール

【0157】

【化 65】



【0158】

製造例 8 の化合物 1.00g、2,4-ジフルオロフェニ
 ルアセトニトリル 966mg をエタノール 11ml に溶
 解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶
 液 0.2ml を加え氷冷下で 7 時間撹拌した。

析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥す
 ると、標題化合物が無色結晶として得られた(収
 量 1.02g)。

m.p.: >300 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

8.22(1H,m,H-7), 7.98(1H,s,H-2), 7.85(1H,dd,J=8.4,0.7Hz,H-4), 7.66(1H,s), 7.62(1H,dd,J=8.4,1.6Hz,H-5), 7.62~7.56(1H,m,
 φ), 7.02~6.92(2H,m, φ), 3.92(3H,s,Me)

【0156】

Working Example 34

1 -methyl-6- {2 -cyano -2- (2 and 4 -difluoro phenyl)} ethenyl
 benzimidazole

【0157】

【Chemical Formula 65】

【0158】

Melting compound 1.00g, 2, 4- difluoro phenyl acetonitrile
 966 mg of Production Example 8 in ethanol 11 ml, 7 hours
 itagitated with under ice cooling including methanol solution
 0.2 ml of 28% sodium methylate.

When it filters crystal which it precipitated, cold ethanol
 washing does,dries, title compound it acquired (yield 1.02g)
 as colorless crystal.

m.p.: >300 deg C

δ

(ppm):

<sup>1H-
 (CD Cl₃);
 (ppm): 8.
 (1 H,m,H-
 7.98 (1
 H,s,H-2),
 7.85 (1
 H,dd,J=8.
 Hz,H-4),
 (1 H,s), 7
 (1
 H,dd,J=8.
 Hz,H-5),
 -7.56 (1
 H,m,;ph),
 - 6.92 (2
 H,m,;ph),
 (3 H,s,Me

【0159】

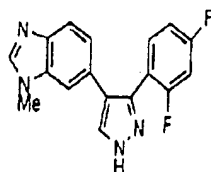
【0159】

実施例 35

1-メチル-6-{3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズイミダゾール

[0160]

[化 66]



[0161]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)12.2ml の THF 12ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 8.95ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 34 の化合物 1.51g の THF 50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3.5 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 20ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 10.7ml を加え、室温にて 5 時間撹拌した。

水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=97:3)にて精製した。

ジクロロメタンより再結晶すると標題化合物が無色の結晶として得られた(収量 1.65g)。

m.p.: 237~238 deg C

MS: 311 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.86(1H, s, H-2), 7.80(1H, s), 7.71(1H, dd, J=8.4, 0.7 Hz, H-4), 7.36~7.30(1H, m, φ), 7.27(1H, m, H-7), 7.17(1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz, H-5), 6.92~6.87(1H, m, φ), 6.86~6.81(1H, m, φ), 3.77(3H, s, Me)

Working Example 35

1-methyl-6-{3-(2 and 4 -difluoro phenyl) - 1 H-pyrazole-4-yl } benzimidazole

[0160]

[Chemical Formula 66]

[0161]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 12 ml solution of 12.2 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 8.95 ml.

20 min applying THF 50 ml solution of compound 1.51g of Working Example 34 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually to room temperature 3.5 hours itagitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 20 ml, in this 5 hours itagitated with room temperature including THF solution 10.7 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 100 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=97:3).

When recrystallization it does from dichloromethane, title compound it acquired (yield 1.65g) as the crystal of colorless.

m.p.: 237~238 deg C

MS: 311 (MH⁺)

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃) ; de
(ppm): 7.86 (1 H, s, H-2), 7.80
(1 H, s), 7.71 (1 H, dd, J=8.4, 0.7
Hz, H-4), 7.36 - 7.30 (1
H, m, ; ph), 7.27 (1
H, m, H-7), 7.17 (1
H, dd, J=8.4, 1.6 Hz, H-5), 6.92 -
6.87 (1 H, m, ; ph), 6.86 - 6.81 (1

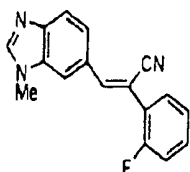
[0162]

実施例 36

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(2-フルオロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール

[0163]

[化 67]



[0164]

製造例 8 の化合物 300mg、2-フルオロフェニルアセトニトリル 253mg をエタノール 5ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え室温で 3 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、ジクロロメタン 50ml に抽出した。

水洗し、MgSO₄ にて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

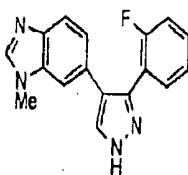
[0165]

実施例 37

1-メチル-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0166]

[化 68]



[0167]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)6.38ml の THF 10ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチリチウム (1.6mol/l: ヘキサン溶液)4.69ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

H,m,;ph), 3.77 (3 H,s,Me)

[0162]

Working Example 36

1 -methyl-6- { 2 -cyano -2- (2 -fluorophenyl) ethenyl } benzimidazole

[0163]

[Chemical Formula 67]

[0164]

Melting compound 300 mg、 2- fluoro phenyl acetonitrile 253 mg of Production Example 8 in ethanol 5 ml, 3 hours it agitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

It removed solvent from reaction mixture, extracted in dichloromethane 50 ml.

water wash it did, after drying, removed solvent with Mg SO₄ and it used residue which is acquired for following reaction thatway.

[0165]

Working Example 37

1 -methyl-6- { 3 - (2 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0166]

[Chemical Formula 68]

[0167]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 10 ml solution of 6.38 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: hexane solution) including 4.69 ml.

これに実施例 36 の化合物 740mg の THF 8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 3 時間撹拌した。

水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98:2)にて精製した。

ジクロロメタンより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量 220mg)。

m.p.: 255~257 deg C

MS: 293(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.85(1H,s,H-2), 7.81(1H,s), 7.72(1H,dd,J=8.2,0.5Hz,H-4), 7.36~7.31(2H,m,φ), 7.30(1H,m,H-5), 7.21(1H,dd,J=8.2,1.6Hz,H-5), 7.15(1H,m,φ), 7.06(1H,m,φ), 3.76(3H,s,Me)

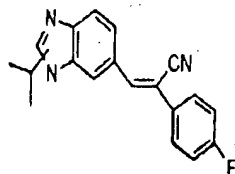
[0168]

実施例 38

1-イソプロピル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール & 1-イソプロピル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール

[0169]

[化 69]



[0170]

実施例 27 の化合物 840mg を THF に懸濁させ、

20 min applying THF 8 ml solution of compound 740 mg of Working Example 36 in this, while dripping, temperature rise doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 10 ml, in this 3 hours it agitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 100 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=98:2).

When recrystallization it does from dichloromethane, title compound it acquired (yield 220 mg) as the colorless crystal.

m.p.: 255~257 deg C

MS: 293 (MH⁺)

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de

(ppm): 7.85 (1 H,s,H-2), 7.81 (1 H,s), 7.72 (1 H,dd,J=8.2,0.5 Hz,H-4), 7.36 - 7.31 (2 H,m,ph), 7.30 (1 H,m,H-5), 7.21 (1 H,dd,J=8.2,1.6 Hz,H-5), 7.15 (1 H,m,ph), 7.06 (1 H,m,ph), 3.76 (3 H,s,Me)

[0168]

Working Example 38

1-isopropyl-6-{2-cyano-2-(4-fluorophenyl)} ethynyl benzimidazole & 1-isopropyl-5-{2-cyano-2-(4-fluorophenyl)} ethynyl benzimidazole

[0169]

[Chemical Formula 69]

[0170]

Suspension doing compound 840 mg of Working Example 2

JP1996183787A

1996-7-16

水素化ナトリウム(60% in oil)154mgを加え、室温で45分間攪拌した。

これにイソプロピルヨード 653mgを加え、室温にて3時間攪拌した。

反応液に水 50mlを加え、ジクロロメタン 100mlで抽出した。

溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた(収量 790mg)。

これを混合物のまま次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.31, 8.16(1H, m, m), 8.10, 8.07(1H, s, s), 8.10~8.07(0.5H, m), 7.85(0.5H, dd, J=0.5, 8.4Hz), 7.70~7.67(2H, m), 7.63, 7.67(1H, s, s), 7.58(0.5H, s)

7 in THF, between 45 min it agitated with room temperature sodium hydride (60% in oil) including 154 mg.

In this 3 hours it agitated with room temperature including isopropyl iodide 653 mg.

In reaction mixture it extracted with dichloromethane 100 ml including water 50 ml.

When solvent is removed, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=9:1), the mixture of title compound it acquired (yield 790 mg) as brown amorphous state solid.

This while it was a mixture you used for following reaction.

[0171]

実施例 39

1-イソプロピル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-イソプロピル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0172]

[化 70]

[0171]

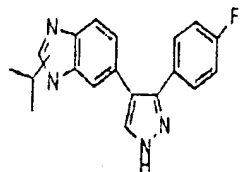
Working Example 39

1-isopropyl-6- {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

1-isopropyl-5- {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0172]

[Chemical Formula 70]



[0173]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)6.62ml の THF 10ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l, ヘキサン溶液)25ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 38 の化合物 0.79g の THF 10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 5ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液 3ml を加え、室温にて 1 時間撹拌した。

水 50ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1 のち 99:2)にて精製した。

高 R_f 値を示す分画より 6-ピラゾール体が、また、低 R_f 値を示す分画から 5-ピラゾール体が、ともに淡黄色不定形固体としてそれぞれ 105mg、194mg 得られた。

6-ピラゾール

MS: 321 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 13.05(1H, br, NH), 8.26(1H, s), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.46~7.40(3H, m), 7.24~7.10(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 4.64~4.57(1H, m),

[0173]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 10 ml solution of 6.62 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l, hexane solution) including 25 ml.

20 min applying THF 10 ml solution of compound 0.79g of Working Example 38 in this, while dripping, temperature rise doing gradually to room temperature 3 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 5 ml, in this 1 hour itagitated with room temperature including THF solution 3 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 50 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (After 99 CH₂Cl₂-MeOH=99:1:2).

6-pyrazole than fraction which shows high R_f value body, in addition, 5-pyrazole body, 105 mg, 194 mg acquired respectively from the fraction which shows low R_f value as pale yellow amorphous solid together.

6-pyrazole

MS: 321 (MH⁺)

5-ピラゾール

5-pyrazole

MS:321(MH⁺)MS:321 (MH⁺)¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 13.00(1H,br,NH), 8.29(1H,s), 7.56(1H,d,J=8.4Hz), 7.49(1H,m), 7.45~7.41(2H,m), 7.22~7.10(2H,m), 7.11(1H,dd,J=8.4,1.3Hz), 4.75~

【0174】

製造例 4

(2-ベンジロキシエチル)メチルチオメチルエーテル

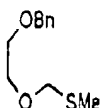
【0174】

Production Example 4

(2-benzyloxy ethyl) methylthio methyl ether

【0175】

【化 71】



【0175】

[Chemical Formula 71]

【0176】

エチレングリコールモノベンジルエーテル 9.132g をジメトキシエタン 60ml に溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム(60% in oil)2.4g を加え、30 分撹拌した。

ヨウ化ナトリウム 9.0g、クロロメチルメチルスルフィド 5.02ml を加え、4 deg C にて 14 時間撹拌した。

反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン 200ml で抽出した。

MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(n-Hex-EtoAc=10-1)にて精製すると(2-ベンジロキシエチル)メチルチオメチルエーテルが無色の液体として 4.10g 得られ

【0176】

Melting ethyleneglycol mono benzyl ether 9.132g in dimethoxyethane 60 ml, 30 min it agitated under ice cooling, sodium hydride (60% in oil)including 2.4 g.

Including sodium iodide 9.0g、chloromethyl methyl sulfide 5.02 ml, 14 hours it agitated with 4 deg C.

In reaction mixture it extracted with dichloromethane 200 ml including sodium thiosulfate aqueous solution.

When after drying, solvent is removed with Mg SO₄, residue isrefined with column chromatography (n-Hex-EtoAc=10-1), (2 -benzyloxy ethyl) methylthio methyl ether 4.10 g it acquired as the liquid of colorless.

た。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.35~7.25(5H,m), 4.70(2H,s), 4.58(2H,s), 3.74~3.65(4H,m), 2.15(3H,s)

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de (ppm):

7.35 - 7.25 (5 H,m), 4.70 (2 H,s),

4.58 (2 H,s), 3.74 - 3.65 (4

H,m), 2.15 (3 H,s)

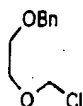
[0177]

製造例 5

(2-ベンジルオキシエチル)クロロメチルエーテル

[0178]

【化 72】



[0179]

(2-ベンジルオキシエチル)メチルチオメチルエーテルをジクロロメタン 41ml に溶解し、-78 deg C にてスルフェニルクロリド(SO₂Cl₂) 1.55ml のジクロロメタン 10ml 溶液を滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 2 時間撹拌した。

溶媒を留去すると、標題化合物が無色の液体として 3.78g 得られた。

これを精製せずに次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl₃): 7.35~7.27(5H,m), 5.55(2H,s), 4.57(2H,s), 3.88~3.85(2H,m), 3.69~3.66(2H,m)

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); 7.35 - 7.27 (5 H,m), 5.55 (2 H,s), 4.57 (2 H,s), 3.88 - 3.85 (2 H,m), 3.69 - 3.66 (2 H,m)

[0180]

実施例 40

1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニル ベンズイミダゾール

1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニル ベンズイミダゾール

[0181]

【化 73】

[0177]

Production Example 5

(2-benzyloxy ethyl) chloromethyl ether

[0178]

[Chemical Formula 72]

[0179]

While melting (2-benzyloxy ethyl) methylthio methyl ether in dichloromethane 41 ml, - sulfenyl chloride (SO₂Cl₂) dripping the dichloromethane 10 ml solution of 1.55 ml with 78 deg C, temperature rise doing gradually to the room temperature 2 hours it agitated.

When solvent is removed, title compound 3.78 g it acquired as the liquid of colorless.

Without refining this you used for following reaction.

[0180]

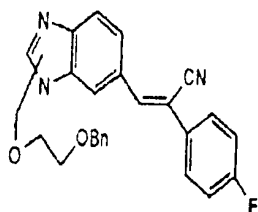
Working Example 40

1-(2-benzyloxy ethoxymethyl) - 6 - {2-cyano-2-(4-fluorophenyl)} ethenyl benzimidazole

1-(2-benzyloxy ethoxymethyl) - 5 - {2-cyano-2-(4-fluorophenyl)} ethenyl benzimidazole

[0181]

[Chemical Formula 73]



【0182】

実施例 27 の化合物 1.13g を THF20ml に溶解させ、水素化ナトリウム 201mg(60% in oil)を加え 30 分撹拌した。

2-ベンジルオキシエトキシメチルクロライド 1.122g を加え、3 時間室温にて撹拌した。

溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH=98-2)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色アモルファス状固体として 1.41g 得られた。

これを混合物のまま次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 8.23~8.19(1H,m), 8.09~8.02, 7.88~7.86(2H,m), 7.76~7.58(4H,m), 7.38,~7.27(5H,m), 7.18,~7.13(2H,m, ϕ -F), 5.70, 5.67(2H,s,CH₂), 5.30(s), 4.57~4.50(m)(2H), 3.80~3.60(4H,m)

【0182】

Melting compound 1.13g of Working Example 27 in THF 20 ml, 30 min it agitated including sodium hydride 201 mg (60% in oil).

Including 2-benzyloxy ethoxymethyl chloride 1.122g, it agitated with 3 hours room temperature.

When solvent is removed and residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂- MeOH=98-2),mixture of title compound 1.41 g it acquired as brown amorphous state solid.

This while it was a mixture you used for following reaction.

δ <sup>1H-nmr
(CD Cl₃); de
(ppm): 8.23 -
8.19 (1 H,m),
8.09 - 8.02
and 7.88 -
7.86 (2
H,m),7.76 -
7.58 (4 H,m),
7.38, - 7.27 (5
H,m), 7.18, -
7.13 (2
H,m,;ph -F),
5.70 and 5.
67(2
H,s,CH₂),
5.30 (s), 4.57
- 4.50 (m) (2
H), 3.80 -
3.60 (4 H,m)

【0183】

実施例 41

1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5or6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0184】

【化 74】

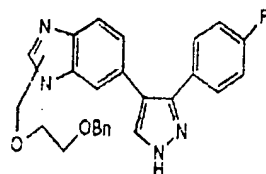
【0183】

Working Example 41

1 - (2-benzyloxy ethoxymethyl) - 5 or6- {3 - (4-fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

【0184】

[Chemical Formula 74]



[0185]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)28ml の THF30ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l:ヘキサン溶液)22ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 40 の化合物 4.9g の THF15ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 300ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

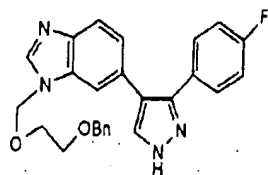
得られた残渣を THF10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 50ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。

水 500ml を加え、減圧下に THF を留去し、生じた沈澱を濾取し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1)にて精製した。

第 1 画分より 6-ピラゾール体 1.92g が、第二画分より 5-ピラゾール体 2.12g が、褐色アモルファス状固体としてそれぞれ得られた。

[0186]

[化 75]



[0187]

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)
(ppm): 7.97(1H,s,H-2), 7.74(1H,d,J=8.4Hz,H-5), 7.71(1H,s), 7.45~7.40(2H,m,
φ -F), 7.43(1H,m,H-8), 7.35~7.27(5H,m,
φ), 7.25(1H,dd,J=8.4,1.65Hz,H-6), 6.99(2H,dd,J=8.7,8.7Hz,
-F), 5.55(2H,s), 4.51(2H,s), 3.56~3.52(4H,m,O,O)

[0185]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 30 ml solution of 28 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: hexane solution-) including 22 ml.

20 min applying THF 15 ml solution of compound 4.9g of Working Example 40 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually to room temperature 3 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 300 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 10 ml, in this 3 hours itagitated with room temperature including THF solution 50 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

Including water 500 ml, it removed THF under vacuum, it filtered precipitation which it occurs, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=99:1).

6 -pyrazole than first fraction body 1.92 g; 5 -pyrazole than second fraction body 2.12 g, acquired respectively as brown amorphous state solid.

[0186]

[Chemical Formula 75]

[0187]

6 -pyrazole body

¹H-nmr (CD Cl₃); de (ppm):
7.97 (1 H,s,H-2), 7.74 (1 H,d,J=8.4
Hz,H-5), 7.71 (1 H,s), 7.45 - 7.40
(2 H,m,;ph -F), 7.43 (1
H,m,H-8), 7.35 - 7.27 (5 H,m,;ph),
7.25 (1 H,dd,J=8.4,1.65 Hz,H-6),

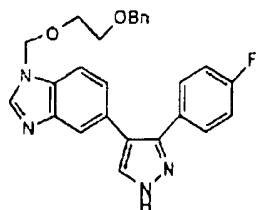
6.99 (2 H,dd,J=8.7,8.7 Hz,;ph -F),
 5.55 (2 H,s), 4.51 (2 H,s), 3.56 -
 3.52 (4 H,m,O,O)

【0188】

[0188]

【化 76】

[Chemical Formula 76]



【0189】

[0189]

5-ピラゾール体

5 -pyrazole body

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.98(1H,s,H-2), 7.75(1H,m,H-5), 7.73(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz,H-8), 7.43(2H,dd,J=8.7,5.4Hz,
 φ -F), 7.35~7.29(5H,m, φ), 7.22(1H,dd,J=8.4,1.5Hz,H-7), 7.00(2H,dd,J=8.7,8.7Hz, φ
 -F), 5.64(2H,s), 4.53(2H,s), 3.63(4H,m,O,O)

δ <sup>1H-nmr
 (CD Cl₃);de
 (ppm): 7.98
 (1 H,s,H-2),
 7.75 (1
 H,m,H-5),
 7.73 (1 H,s),
 7.47 (1
 H,d,J=8.4
 Hz,H-8), 7.43
 (2
 H,dd,J=8.7,5.4
 Hz,,ph -F),
 7.35 -7.29 (5
 H,m,,ph), 7.22
 (1
 H,dd,J=8.4,1.5
 Hz,H-7), 7.00
 (2
 H,dd,J=8.7,8.7
 Hz,,ph -F),
 5.64 (2 H,s),
 4.53 (2 H,s),
 3.63 (4
 H,m,O,O)

【0190】

[0190]

実施例 42

Working Example 42

1-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-6-[3-(4-フルオロ
 フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾ
 ール

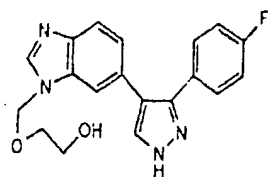
1 - (2 -hydroxyethoxy methyl) - 6 - { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1
 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

【0191】

[0191]

【化 77】

[Chemical Formula 77]



【0192】

Pd-C (10% wet) 230mg をメタノール 10ml に懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 230mg のメタノール 5ml 溶液及び 4NHCl/ジオキサン 0.3ml を加え、常圧常温下、接触還元した。

反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、CH₂Cl₂-THF(4:1) 混液 100ml で抽出した。

有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去後、THF より再結晶すると、標題化合物が無色粉末として 50mg 得られた。

m.p.: 238~239 deg C

MS: 353(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 13.08(1H, br, NH), 8.31(1H, s, H-2), 7.59(1H, dd, J=0.5, 8.2 Hz, H-5), 7.52(1H, br, s, H-8), 7.43(2H, dd, J=8.9, 5.5 Hz, φ), 7.22~7.06(2H, m, φ), 7.10(1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz, H-6), 5.58(2H, s, N, O), 4.65(1H, m, OH), 3.42~3.33(4H, m, O, O)

【0192】

Pd-C (10% wet) suspension it did 230 mg in methanol 10 ml, under the ambient pressure ambient temperature, catalytic reduction it did 1 - (2 -benzyloxy ethoxymethyl) - 6 - including methanol 5 ml solution and 4 NHCl/dioxane 0.3 ml of {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole 230 mg.

It filtered reaction mixture, it made alkaline in mother liquor including the saturated sodium bicarbonate solution, extracted with CH₂Cl₂-THF (4: 1) mixed solution 100 ml.

When organic layer is dried with Mg SO₄, solvent after removing, the recrystallization is done from THF, title compound 50 mg it acquired as the colorless powder.

m.p.: 238~239 deg C

MS: 353 (MH⁺)

δ <sup>1H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 13.08
(1 H, br, NH),
8.31 (1
H, s, H-2), 7.59
(1
H, dd, J=0.5, 8.2
Hz, H-5); 7.52
(1 H, br, s, H-8),
7.43 (2
H, dd, J=8.9, 5.5
Hz,; ph), 7.22
-7.06 (2
H, m,; ph), 7.10
(1
H, dd, J=8.2, 1.6
Hz, H-6), 5.58
(2 H, s, N, O),
4.65 (1
H, m, OH),
3.42 - 3.33 (4
H, m, O, O)

【0193】

実施例 43

1-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロ

【0193】

Working Example 43

1 - (2 -hydroxyethoxy methyl) - 5 - {3 - (4 -fluorophenyl) - 1

フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

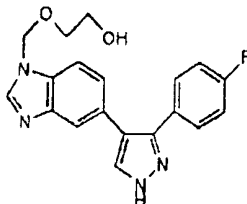
H-pyrazole-4-yl } benzimidazole

[0194]

[0194]

【化 78】

[Chemical Formula 78]



[0195]

[0195]

Pd-C(10% wet)330mg をメタノール 10ml に懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 330mg のメタノール 5ml 溶液及び 4NHCl/ジオキサン 0.5ml を加え、常温常圧下接触還元した。

Pd-C (10% wet) suspension it did 330 mg in methanol 10 ml, catalytic reduction under ambient temperature ambient pressure it did 1 - (2 -benzyloxy ethoxymethyl) - 5 - including methanol 5 ml solution and 4 NHCl/dioxane 0.5 ml of { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole 330 mg.

反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、アルカリ性とし、CH₂Cl₂-THF(4:1) 混液 100ml で抽出した。

It filtered reaction mixture, it made alkaline in mother liquor including the saturated sodium bicarbonate solution, extracted with CH₂Cl₂-THF (4: 1) mixed solution 100 ml.

有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去後、CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が無色粉末として 150mg 得られた。

When organic layer is dried with Mg SO₄, solvent after removing, the recrystallization is done from CH₂Cl₂, title compound 150 mg it acquired as the colorless powder.

m.p.:200~202 deg C

m.p.:200~202 deg C

MS:353(MH⁺)

MS:353 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):13.03(1H,br,NH),8.33(1H,s,H-2),7.58(1H,d,J=8.2Hz,H-8),7.52(1H,d,J=1.3Hz,H-5),7.43(2H,dd,J=8.8,5.5Hz,,
φ),7.24~7.08(2H,m,φ),7.16(1H,dd,J=1.3,8.2Hz,H-7),5.65(2H,s,N,O),4.68(1H,m,OH),3.46~3.42(4H,m,O,O)

δ <sup>1H-nmr
(DMSO-d₆);de
(ppm): 13.03
(1 H,br,NH),
8.33 (1
H,s,H-2), 7.58
(1 H,d,J=8.2
Hz,H-8), 7.52
(1 H,d,J=1.3
Hz,H-5), 7.43
(2
H,dd,J=8.8,5.5
Hz,,,ph), 7.24
-7.08 (2
H,m,;ph), 7.16
(1
H,dd,J=1.3,8.2
Hz,H-7), 5.65
(2 H,s,N,O),
4.68 (1
H,m,OH),

3.46 - 3.42 (4
H,m,O,O)

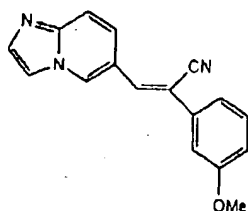
[0196]

実施例 44

6-[2-シアノ-2-(3-メトキシフェニル)エテニル]イミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン

[0197]

[化 79]



[0198]

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
500mg(3-メトキシフェニル)アセトニトリル 527mg
をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメ
チラートのメタノール溶液 0.1mlを加え、室温で1
時間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマト
グラフィー(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)にて精
製すると、標題化合物が淡黄色アモルファス状
固体として得られた(収量 785mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm): 3.81(3H,s,OCH₃), 7.02(1H,d,J=9.0Hz,C-13), 7.29(1H,s,C-10), 7.30(1H,d,J=9.0Hz,C-11), 7.43(1H,t,J=9.0Hz,C-12), 7.66(1H,s,C-9),

[0196]

Working Example 44

6 - { 2 -cyano -2- (3 -methoxyphenyl) ethenyl } imidazo { 1
and 2 -a } pyridine

[0197]

[Chemical Formula 79]

[0198]

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde
500 mg (3 -methoxyphenyl) acetonitrile 527 mg in ethanol 10
ml, 1 hour it agitated with room temperature including
methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is
refined with column chromatography (CH₂Cl₂~1% MeOH in
CH₂Cl₂), title compound it acquired (yield 785 mg) as pale
yellow amorphous state solid.

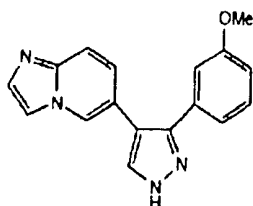
【0199】

実施例 45

5-[3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0200】

【化 80】



【0201】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)4.34ml の THF8ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)1.70ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 44 の化合物 500mg の THF8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 30ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 1.1ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/(CH₃)₂C=O = 9:1)にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量 100mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.75(3H,s,OCH₃), 6.91(1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-13), 7.02~7.04(2H,m,C-10,C-12), 7.11(1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-11), 7.3

【0199】

Working Example 45

5 - { 3 - (3 -methoxyphenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2 - a } pyridine

【0200】

[Chemical Formula 80]

【0201】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 8 ml solution of 4.34 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 1.70 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 500 mg of Working Example 44 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1 hour it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 30 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 10 ml, in this 1 hour itagitated with room temperature including THF solution 1.1 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash、 drying, refines with column chromatography (CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/ (CH₃)₂C=O = 9 : 1) title compound it acquired (yield 100 mg) as pale yellow amorphous state solid.

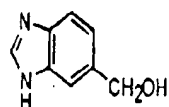
[0202]

製造例 6

5-ヒドロキシメチル-ベンズイミダゾール

[0203]

[化 81]



[0204]

水素化リチウムアルミニウム 14.051g を THF150ml に懸濁させ、室温でベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 32.381g の THF300ml 溶液を 40 分間かけて滴下した。

10 分後に THF200ml を加え室温で 2.5 時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。

減圧下溶媒留去し、得られた残渣にメタノールとクロロホルムを加え、再びセライト濾過し減圧下溶媒留去すると標題化合物が 32.89g 得られた。

これは粗精製のまま次の反応に用いた。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 4.58(2H,s), 5.02~5.30(1H,br), 7.12(1H,dd,J=1.2,8.4Hz), 7.49~7.50(1H,m), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 8.16(1H,s)

[0202]

Production Example 6

5-hydroxymethyl-benzimidazole

[0203]

[Chemical Formula 81]

[0204]

Suspension doing lithium aluminum hydride 14.051g in THF 150 ml, 40 min applying the THF 300 ml solution of benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester 32.381g with room temperature, it dripped.

celite filtration it did 10 min later 2.5 hours after agitating, including saturated ammonium chloride aqueous solution with room temperature including THF 200 ml.

When solvent removal under vacuum it does, celite filtration it makes again the residue which is acquired including methanol and chloroform, solvent removal under vacuum does title compound acquired 32.89 g.

While it was a crude purification it used this for following reaction.

δ

<sup>1H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 4.58 (2
H,s), 5.02 -
5.30 (1 H,br),
7.12 (1
H,dd,J=1.2,8.4
Hz), 7.49 -

7.50 (1
H,m), 7.50 (1
H,d,J=8.4 Hz),
8.16 (1 H,s)

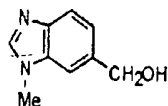
【0205】

製造例 7

1-メチル-6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール

【0206】

【化 82】



【0207】

6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール 27.36g を DMF135ml に溶解し、そこに水素化ナトリウム (鉱油含む。含量約 60%)7.426g を加え、室温で 30 分間撹拌した。

そこにヨウ化メチル 11.5ml を室温で 20 分間かけて加え、さらに室温で 1 時間撹拌した。

水を加えたのち減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/Acetone=1/1→1/2→1/3)にて精製し、標題化合物 9.87g をアモルファス状固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.80(3H,s), 4.60(2H,d,J=5.6Hz), 5.20(1H,dt,J=2.4,5.6Hz), 7.14(1H,d,J=8.0Hz), 7.48(1H,br,s), 7.55(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,s)

δ

<:
(I
(F
H
H
5.
H
H
7.
H
(I
H
H

【0205】

Production Example 7

1 -methyl-6-hydroxymethyl benzimidazole

【0206】

【Chemical Formula 82】

【0207】

It melted 6 -hydroxymethyl benzimidazole 27.36g in DMF 135 ml, there 30 min it agitated with the room temperature sodium hydride (mineral oil it includes. content approximately 60%) including 7.426 g.

There 20 min applying methyl iodide 11.5 ml with room temperature, it added, furthermore 1 hour agitated with room temperature.

After adding water, solvent removal under vacuum it did, it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone=1/1→1/2→1/3), it acquired title compound 9.87g as amorphous state solid.

【0208】

製造例 8

1-メチル-6-ホルミルベンズイミダゾール

【0209】

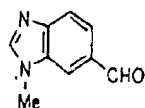
【0208】

Production Example 8

1 -methyl-6-formyl benzimidazole

【0209】

【化 83】



【0210】

1-メチル-6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール 9.74g をアセトン 200ml に懸濁させ、活性二酸化マンガン 30.309g を加えて室温で 13 時間攪拌した。

さらに活性二酸化マンガン 10.080g を加え 5 時間加熱還流した。

セライトとシリカゲルで濾過し、残渣をクロロホルム:メタノール 1:1 で洗浄した。

濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=100/1 → 50/1 → 10/1) にて精製し、標題化合物 3.7g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.94(3H,s), 7.84(1H,dd,J=1.4,8.0Hz), 7.92(1H,d,J=8.0Hz), 8.00(1H,br,s), 8.05(1H,s), 10.12(1H,s)

[Chemical Formula 83]

【0210】

Suspension doing 1-methyl-6-hydroxymethyl benzimidazole 9.74g in acetone 200 ml, 13 hours it agitated with room temperature including active manganese dioxide 30.309g.

Furthermore 5 hours heating and refluxing it did including active manganese dioxide 10.080g.

It filtered with celite, and silica gel washed residue with the chloroform: methanol 1:1.

solvent removal under vacuum doing filtrate, it refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH=100/1 → 50/1 → 10/1), acquired title compound 3.7g.

¹H-nmr
(CDCl₃):
3.94 (3 H, s),
7.84 (1
H, dd, J=1.4, 8.0
Hz), 7.92 (1
H, d, J=8.0
Hz), 8.00 (1
H, br, s), 8.05
(1 H, s), 10.12
(1 H, s)

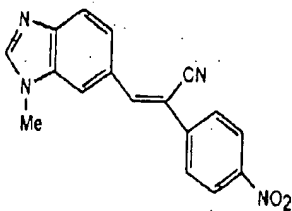
【0211】

実施例 46

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ニトロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール

【0212】

【化 84】



【0213】

【0211】

Working Example 46

1-methyl-6-[2-cyano-2-(4-nitrophenyl)ethynyl]benzimidazole

【0212】

[Chemical Formula 84]

【0213】

JP1996183787A

1996-7-16

製造例 8 の化合物 336mg、(4-ニトロフェニル)アセトニトリル 348mg をエタノール 10ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 1ml を加え室温で 1 時間撹拌した。

析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が深緑色結晶として得られた (収量 580mg(EtOH-IPE))。

m.p.:249~251 deg C

¹H-NMR(CDCI₃)

(ppm):3.96(3H,s,-CH₃),7.71,(1H,dd,J=1.6Hz,8.4Hz,C-7),7.85,(1H,s,C-9),7.88(2H,d,J=8.8Hz,C10,C13),7.89(1H,d,J=8.4Hz,C-8),8.03(1H

Melting compound 336 mg、(4 -nitrophenyl) acetonitrile 348 mg of Production Example 8 in ethanol 10 ml, 1 hour itagitated with room temperature including methanol solution 1 ml of 28% sodium methylate.

Time when it filters crystal which is put out, cold ethanol washingdoes, dries, title compound it acquired (yield 580 mg (EtOH-IP E)) as deep green crystal.

m.p.:249~251 deg C

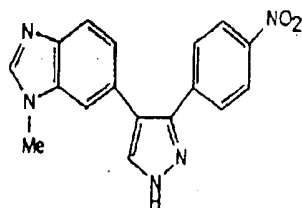
[0214]

実施例 47

1-メチル-6-[3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0215]

[化 85]



[0216]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン

[0214]

Working Example 47

1 -methyl-6- {3 - (4 -nitrophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0215]

[Chemical Formula 85]

[0216]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane

溶液) 4.5 ml の THF 9 ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6 mol/l: ヘキサン溶液) 5.6 ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 46 の化合物 570 mg の THF 30 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 30 ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF 2 ml に溶解させ、これに 1 M テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液 2.5 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

水 10 ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 -1% MeOH in CH_2Cl_2) にて精製した。

CH_2Cl_2 -IPE より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 250 mg)。

m.p.: 244~247 deg C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

(ppm): 3.80 (3H, s, - CH_3), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz, C7), 7.54 (1H, s, C-5), 7.61 (1H, d, J=8.2 Hz, C8), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz, C10, C12), 8.05 (1H, s, C2), 8.17

solution) in THF 9 ml solution of 4.5 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: hexane solution) including 5.6 ml.

20 min applying THF 30 ml solution of compound 570 mg of Working Example 46 in this, while dripping, temperature rise doing gradually to room temperature 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 30 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF-2 ml, in this 1 hour itagitated with room temperature including THF solution 2.5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

When THF is removed under vacuum including water 10 ml, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH_2Cl_2 -1% MeOH in CH_2Cl_2).

When recrystallization it does from CH_2Cl_2 -IPE, title compound it acquired (yield 250 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.: 244~247 deg C

[0217]

実施例 48

1-メチル-6-[3-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

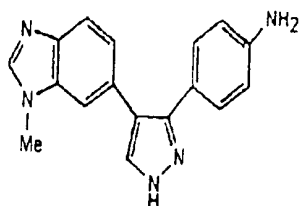
[0217]

Working Example 48

1-methyl-6-[3-(4-amino phenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

[0218]

【化 86】



[0218]

[Chemical Formula 86]

[0219]

実施例 47 の化合物 25mg をメタノール 3ml に溶解し、1NHCl 0.2ml 10% Pd-C46mg を加え、系内を水素置換して常温、常圧で 1 時間撹拌した。

反応液をセライト濾過し濾液を減圧留去し、残渣を水 5ml で希釈し酢酸エチル 15ml で抽出した。

を加え、重曹水、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 13mg)。

m.p.: 145~147 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.79(3H,s,CH₃), 6.65(2H,d,J=8.6Hz,C10,C12), 7.23(2H,d,J=8.6Hz,C11,C13), 7.24~7.25(1H,m,C7), 7.35(1H,s,C5), 7.71(1H,d,J=8.4

[0219]

It melted compound 25 mg of Working Example 47 in methanol 3 ml, hydrogen substitution doing the inside of system including 1 NHCl 0.2 ml 10% Pd-C46 mg, 1 hour it agitated with ambient temperature, ambient pressure.

celite filtration it did reaction mixture and vacuum distillation did filtrate, diluted the residue with water 5 ml and extracted with ethylacetate 15 ml.

Including, when sodium bicarbonate water, water, you wash with saturated saline, after drying vacuum distillation do solvent with magnesium sulfate title compound it acquired (yield 13 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.: 145~147 deg C

[0220]

実施例 49

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチニル]ベンズイミダール

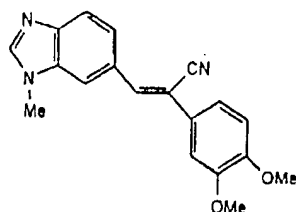
[0220]

Working Example 49

1 -methyl-6- {2 -cyano -2- (3 and 4 -dimethoxy phenyl) ethenyl } benz イミ Dahl

【0221】

【化 87】



[0221]

[Chemical Formula 87]

【0222】

製造例 8 の化合物 500mg、(3,4-ジメトキシフェニル)アセトニトリル 500mg をエタノール 7ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.2ml を加え室温で 3 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が乳白色結晶として得られた (収量 825mg)。

m.p.: 175~177 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.93(3H,s,CH₃), 3.95(3H,s,CH₃), 3.99(3H,s,CH₃), 6.94(1H,d,J=8.6Hz,C11), 7.18(1H,d,J=2.2Hz,C12), 7.29(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz,C1

[0222]

Melting compound 500 mg、(3 and 4 -dimethoxy phenyl) acetonitrile 500 mg of Production Example 8 in ethanol 7 ml, 3 hours itagitated with room temperature including methanol solution 0.2 ml of 28% sodium methylate.

Time when it filters crystal which is put out, cold ethanol washingdoes, dries, title compound it acquired (yield 825 mg) as milky white crystal.

m.p.: 175~177 deg C

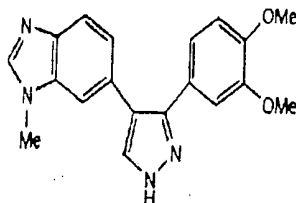
[0223]

実施例 50

1-メチル-6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0224]

[化 88]



[0225]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)5.9ml の THF9ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチリチウム(1.6mol/l;ヘキサン溶液)4.7ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 49 の化合物 800mg の THF10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を THF10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

水 20ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)にて精製した。

CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 390mg)。

m.p.:215~218 deg C

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):3.66(3H,s,CH₃),3.79(3H,s,CH₃),3.89(3H,s,CH₃),6.83(1H,d,J=8.2Hz,C11),6.99(1H,d,J=2.0Hz,C10),7.03(1H,dd,J=2.0Hz,8.2Hz,C1

[0223]

Working Example 50

1-methyl-6-[3-(3 and 4-dimethoxy phenyl)-1H-pyrazole-4-yl]benzimidazole

[0224]

[Chemical Formula 88]

[0225]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 9 ml solution of 5.9 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l; hexane solution) including 4.7 ml.

20 min applying THF 10 ml solution of compound 800 mg of Working Example 49 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

Melting residue which it acquires in THF 10 ml, in this 1 hour itagitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

When THF is removed under vacuum including water 20 ml, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂).

When recrystallization it does from CH₂Cl₂, title compound it acquired (yield 390 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.:215~218 deg C

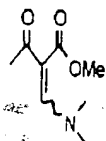
[0226]

製造例 9

メチル[2-アセチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)]アクリレート

[0227]

【化 89】



[0228]

メチルアセトアセテート 11g を N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 27ml を加え 100 deg C で 2 時間加温した。

N,N-ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)精製すると標題化合物が茶色油状物質として得られた(収量 11.2g)。

¹H-NMR(CDCl₃)
(ppm): 2.32(3H,s), 2.88(3H,s), 2.97(3H,s), 3.76(3H,s), 7.70(0.7H,s), 8.01(0.3H,s)

[0229]

製造例 10

[0226]

Production Example 9

methyl {2 -acetyl-3- (N, N- dimethylamino)} acrylate

[0227]

[Chemical Formula 89]

[0228]

It melted methyl aceto acetate 11g in N, N- dimethylformamide 100 ml, 2 hours it heated with 100 deg C including N, N- dimethylformamide dimethyl acetal 27 ml.

When N, N- dimethylformamide vacuum distillation is done, residue (CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂) is refined with the silica gel chromatography , title compound it acquired (yield 11.2g) as brown color oil.

δ

<sup>1H-nmr (CD Cl₃) ; de (ppm) :
2.32 (3 H,s) , 2.88 (3 H,s) , 2.97 (3 H,s) , 3.76 (3 H,s) , 7.70 (0.7 H,s) , 8.01 (0.3 H,s)

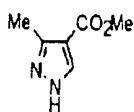
[0229]

Production Example 10

メチル-3-メチルピラゾール-4-カルボキシレート

【0230】

【化 90】



【0231】

メチル〔2-アセチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)〕アクリレート 11g をエタノール 100ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 6.4g を加え 80 deg C で 2 時間加温した。

反応液を減圧留去し残渣を酢酸エチル 200ml に溶解し、氷、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると、標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量 5.8g)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.57(3H,s), 3.84(3H,s), 7.97(1H,s)

【0232】

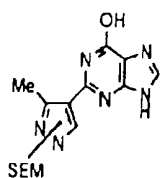
実施例 51

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

【0233】

【化 91】



【0234】

メチル-3-メチルピラゾール-4-カルボキシレート 3g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、水素化ナトリウム(60% in 鉱油)857mg を加え氷冷下 30 分撹拌した。

次いで 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド 3.9g を加え室温で 30 分撹拌した。

反応液に水 40ml、酢酸エチル 200ml を加え、有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸

methyl-3- methyl pyrazole-4- carboxylate

【0230】

[Chemical Formula 90]

【0231】

It melted methyl {2 -acetyl-3- (N, N- dimethylamino)} acrylate 11g in ethanol 100 ml, 2 hours it heated with 80 deg C including hydrazine monohydrate 6.4g.

When vacuum distillation it does reaction mixture and melts residue in ethylacetate 200 ml, washes with ice、 saturated saline, after drying, removes solvent with magnesium sulfate, title compound it acquired (yield 5.8g) as pale yellow amorphous state solid.

¹H-nmr (CD Cl₃): 2.57 (3 H,s), 3.84 (3 H,s), 7.97 (1 H,s)

【0232】

Working Example 51

2 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 3 -methyl-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy purine

2 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 5 -methyl-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy purine

【0233】

[Chemical Formula 91]

【0234】

It melted methyl-3- methyl pyrazole-4- carboxylate 3g in N, N- dimethylformamide 30 ml, under ice cooling 30 min it agitated sodium hydride (60% in mineral oil)including 857 mg.

Next 2 - 30 min it agitated with (trimethylsilyl) ethoxymethyl chloride 3.9g adding room temperature.

fraction collection it designated organic layer as reaction mixture including water 40 ml、 ethylacetate 200 ml, washed

マグネシウム乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をエタノール 60ml、H₂O 20ml に溶解し NaOH 1.2g を加え、40 分間加熱還流した。

反応液を減圧留去し水 30ml、酢酸エチル 200ml を加え、水層を 1N HCl にて酸性にした。

水層を酢酸エチル 200ml で抽出、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると白色固体が 4.81g 得られた。

このうち 2.5g をトルエン 25ml に溶解し塩化チオニル 1.3g を加え 60 deg C にて 40 分間加温した。

溶媒を留去しピリジン 20ml、4-アミノ-5-イミダゾールカルボキシアミド塩酸塩 2.1g、4,4-ジメチルアミノピリジン 36mg を加え 60 deg C にて 1 時間攪拌した。

反応液に水 120ml を滴下すると白色固体が 2.9g 得られた。

このうち 1g を H₂O 40ml、エタノール 10ml に懸濁させ、炭酸水素カリウム 1.1g を加え 23 時間加熱還流した。

反応液中のエタノールを留去し酢酸を 1ml 加え、塩化メチレン 30ml にて抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂~2% MeOH in CH₂Cl₂) にて精製すると白色アモルファス状固体が 700mg 得られた。

MS:347(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):0.01~0.07(9H,s),0.90(2H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz),2.74(3H,s),3.60(2H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz),5.42(0.4H,s),5.53(0.6H,s),8.13(1H,br,s),8.28

with water, and saturated saline after magnesium sulfate drying, vacuum distillation did solvent.

It melted residue which it acquires in ethanol 60 ml, H₂O 20 ml and 40 min heating and refluxing it did including NaOH 1.2g.

reaction mixture vacuum distillation was done and water layer with 1 N HCl was designated as acidic including water 30 ml, ethylacetate 200 ml.

When it extracts water layer with ethylacetate 200 ml, washes with water, and saturated saline after magnesium sulfate drying, removes solvent white solid acquired 4.81 g.

It melted 2.5 g among these in toluene 25 ml and 40 min it heated with 60 deg C including thionyl chloride 1.3g.

It removed solvent and 1 hour it agitated with 60 deg C including pyridine 20 ml, 4- amino-5-imidazole carboxy amide acetate 2.1g, 4, 4- dimethylamino pyridine 36 mg.

When water 120 ml is dripped to reaction mixture, white solid acquired 2.9 g.

Suspension doing 1 g among these in H₂O 40 ml, ethanol 10 ml, 23 hours heating and refluxing it did including potassium hydrogen carbonate 1.1g.

When it removes ethanol in reaction mixture and 1 ml adds acetic acid, extracts with methylene chloride 30 ml, after water wash, drying, removes solvent and refines residue with column chromatography (CH₂Cl₂~2% MeOH in CH₂Cl₂) white amorphous state solid acquired 700 mg.

MS:347 (MH⁺)

[0235]

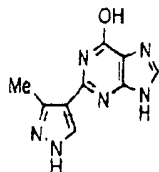
[0235]

実施例 52

2-[3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

[0236]

[化 92]



[0237]

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリンと 2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリンの混合物 130mg をトリフルオロ酢酸 2ml に溶解しボロントリス(トリフルオロアセテート) 400mg を加え氷冷下 1 時間攪拌した。

反応液にメタノールを 5ml 加え減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~20% in CH₂Cl₂)にて精製すると白色結晶が 24mg 得られた。

m.p.:240~245 deg C

MS:217(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):2.48(3H,s),8.35(1H,s),8.59(1H,s)

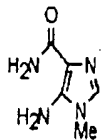
[0238]

製造例 11

1-メチル-4-カルバモイル-5-アミノ-イミダゾール

[0239]

[化 93]



[0240]

2-アミノ-2-シアノアセトアミド 2g をアセトニトリル 20ml に溶解しトリエチルオルトホルメート 30ml を加え、5 分間加熱還流し次いでジメチルアミンの 40%メタノール溶液 940mg を加え 20 分後、

Working Example 52

2 - { 3 -methyl-1H-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy purine

[0236]

[Chemical Formula 92]

[0237]

2 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 3 -methyl-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy purine and 2 - { 1 - (2 -trimethylsilyl ethoxymethyl) - 5 -methyl-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy purine it melted mixture 130 mg in the trifluoroacetic acid 2 ml and under ice cooling 1 hour it agitated including boron tris trifluoroacetate 400 mg.

When methanol 5 ml adding vacuum distillation is done in reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂~20% in CH₂Cl₂), white crystal acquired 24 mg.

m.p.:240~245 deg C

MS:217 (MH⁺)

¹H-nmr (DMSO-d₆);δ (ppm): 2.48 (3 H,s), 8.35 (1 H,s), 8.59 (1 H,s)

[0238]

Production Example 11

1 -methyl-4- carbamoyl-5-amino-imidazole

[0239]

[Chemical Formula 93]

[0240]

When it melts 2 -amino -2- cyanoacetamide 2g in acetonitrile 20 ml and 5 min heating and refluxing it does including the triethyl ortho formate 30 ml, 20 min later, ice cooling it does reaction mixture including 40% methanol solution 940 mg of

反応液を氷冷し沈澱物を炉取し、シリカゲルクロマトグラフィーにて(CH₂Cl₂~5% MeOH in CH₂Cl₂)精製すると標記化合物が淡灰白色アモルファス状固体として得られた(収量 770mg)。

MS:141(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):3.40(3H,s,CH₃),5.73(2H,s),6.60(1H,br),6.74(1H,br),7.06(1H,s)

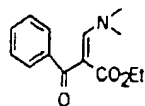
[0241]

製造例 12

エチル[3-(N,N-ジメチルアミノ)-2-フェニル]アクリレート

[0242]

[化 94]



[0243]

エチルベンゾイルアセテート 10g を、N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解させ N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 13.8g を加え 100 deg C で 1 時間加温した。

N,N-ジメチルホルムアミドを留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製(CH₂Cl₂)すると茶色油状物が得られた(収量 7.3g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):0.91(3H,t,J=7.0Hz),2.74(3H,s),2.87(3H,s),3.82(2H,q,J=7.0Hz),7.37~7.45(3H,m),7.46~7.48(2H,m)

[0244]

製造例 13

エチル[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボキシレート

[0245]

dimethyl amine next and furnace taking does precipitate, (CH₂Cl₂~5% MeOH in CH₂Cl₂)refines with silica gel chromatography title compound it acquired (yield 770 mg) as pale ash white amorphous state solid.

MS:141 (MH⁺)

δ

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de (ppm):

3.40 (3 H,s,CH₃), 5.73 (2 H,s,), 6.60 (1 H,br), 6.74 (1 H,br), 7.06 (1 H,s)

[0241]

Production Example 12

ethyl {3 - (N, N- dimethylamino) - 2 -phenyl } acrylate

[0242]

[Chemical Formula 94]

[0243]

Melting ethyl benzoyl acetate 10g, in N, N- dimethylformamide 100 ml, 1 hour it heated with 100 deg C including N, N- dimethylformamide dimethyl acetal 13.8g.

N, N- dimethylformamide was removed and refines residue (CH₂Cl₂) with brown color oil acquiredwith silica gel chromatography (yield 7.3g) .

δ

<sup>1H-nmr

(CD Cl₃);de

(ppm): 0.91

(3 H,t,J=7.0

Hz), 2.74 (3

H,s), 2.87 (3

H,s), 3.82 (2

H,q,J=7.0

Hz), 7.37 -

7.45 (3

H,m),7.46 -

7.48 (2 H,m)

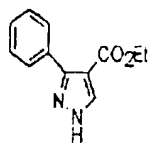
[0244]

Production Example 13

ethyl {3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } carboxylate

[0245]

【化 95】



[Chemical Formula 95]

【0246】

エチル[3-(N,N-ジメチルアミノ)-2-フェニル]アクリレート7.28gをエタノール70mlに溶解し、ヒドラジン1水和物2.95gを加え80 deg Cに1.5時間加温した。

反応液を留去後、水、酢酸エチルを加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が白色固体として得られた(収量 3.6g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 7.44~7.47(3H,m), 7.69~7.72(2H,m), 8.18(1H,br,s)

[0246]

It melted ethyl {3 - (N, N- dimethylamino) - 2 -phenyl } acrylate 7.28g in ethanol 70 ml, 1.5 hours it heated in 80 deg C including hydrazine monohydrate 2.95g.

When fraction collection it does organic layer reaction mixture after removing, including water, and ethylacetate washes with saturated saline, after magnesium sulfate drying, removes solvent title compound it acquired (yield 3.6g) as white solid.

¹H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 1.21 (3
H,t,J=7.0 Hz),
4.17 (2 H,q,J=7.0
Hz), 7.44 - 7.47
(3 H,m), 7.69 -
7.72 (2
H,m), 8.18 (1
H,br,s)

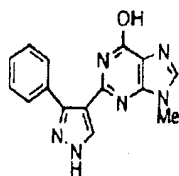
【0247】

実施例 53

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシ-9-メチルプリン

【0248】

【化 96】



[0247]

Working Example 53

2 - {3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - 6 -hydroxy-9-methyl purine

[0248]

[Chemical Formula 96]

【0249】

実施例 51,

52 で示した方法と同様にして標題化合物を得た。

m.p.:290~296 deg C

[0249]

Working Example 51,

title compound was acquired to similar to method which is shown with 52.

m.p.:290~296 deg C

MS:293(MH⁺)MS:293 (MH⁺)¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm):3.49(3H,s,CH₃),7.32~7.48(3H,m),7.62~7.65(2H,m),7.93(1H,s),8.20(0.5H,br,s),8.46(0.5H,br,s),12.12(1H,br,s)

δ
<sup>1H-nmr
(DMSO-d₆);de
(ppm): 3.49 (3
H,s,CH₃), 7.32
- 7.48 (3
H,m), 7.62 -
7.65 (2 H,m),
7.93 (1
H,s), 8.20 (0.5
H,br,s), 8.46
(0.5 H,br,s),
12.12 (1
H,br,s)

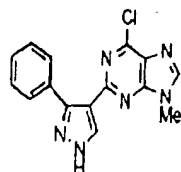
[0250]

実施例 54

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-クロロ-9-メチルプリン

[0251]

[化 97]



[0250]

Working Example 54

2 - { 3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - 6 -chloro-9-methyl purine

[0251]

[Chemical Formula 97]

[0252]

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシ-9-メチルプリン 40mg をクロロホルム 1ml に溶解させ塩化チオニル 0.1ml、N,N-ジメチルホルムアミド 12mg を加え 2.5 時間加熱還流した。

反応液を留去し水 2ml を加え結晶を濾取すると標記化合物が淡黄色固体として得られた(収量 20mg)。

m.p.:133~135 deg C(decomp.)

MS:311(MH⁺)¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm):3.65(3H,s,CH₃),7.36~7.49(3H,m),7.70~7.74(2H,m),8.49(1H,s),13.35(1H,br,s,D₂O exchangeable)

[0252]

2 - { 3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - Melting 6 -hydroxy-9-methyl purine 40 mg in chloroform 1 ml, 2.5 hours heating and refluxing it did including thionyl chloride 0.1 ml, N, N- dimethylformamide 12 mg.

reaction mixture is removed and crystal is filtered when including the water 2 ml, title compound it acquired (yield 20 mg) as pale yellow solid.

m.p.:133~135 deg C (de comp.)

MS: 311 (MH⁺)

δ
<sup>1H-nmr
(DMSO-d₆);de (ppm):
3.65 (3 H,s,CH₃), 7.36 -
7.49 (3 H,m), 7.70 -
7.74 (2 H,m), 8.49 (1
H,s), 13.35 (1
H,br,s,D₂Oe
xchangeable)

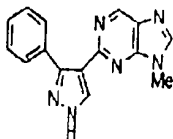
[0253]

実施例 55

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-9-メチル
プリン

[0254]

【化 98】



[0255]

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-クロロ
-9-メチルプリン 32mg を水 4ml メタノール 10ml
に溶解し 28%アンモニア水 1ml、10%Pd-C62mg
を加え、系内を水素置換し常圧で 3 時間攪
拌した。

反応液をセライト濾過し濾液を留去し、析出した
固体を濾取すると標記化合物が淡黄色アモル
ファス状固体として得られた(収量 10mg)。

MS:277(MH⁺)¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm): 3.65(3H,s,CH₃), 7.30~7.47(3H,m), 7.65~7.70(2H,m), 8.41(1H,s), 9.01(1H,s), 13.25(1H,br,s)

[0253]

Working Example 55

2 - { 3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - 9 -methyl purine

[0254]

[Chemical Formula 98]

[0255]

2 - { 3 -phenyl-1H-pyrazole-4- yl } - It melted 6
-chloro-9-methyl purine 32 mg in water 4 ml methanol 10 ml
and hydrogen substitution it did inside of system including
28% ammonia water 1 ml、10% Pd-C62 mg, 3 hours agitated
with ambient temperature ambient pressure.

reaction mixture celite filtration is done and filtrate is
removed, when solid which was precipitated is filtered title
compound it acquired (yield 10 mg) as the pale yellow
amorphous state solid.

MS:277 (MH⁺)

δ <sup>1H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 3.65 (3
H,s,CH₃), 7.30 -
7.47 (3 H,m),
7.65 - 7.70 (2
H,m), 8.41 (1
H,s), 9.01 (1
H,s), 13.25 (1
H,br,s)

[0256]

実施例 56

1-(2-ベンジロキシエチル)-5or6-[3-(4-フルオ
ロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダ
ゾール

[0257]

【化 99】

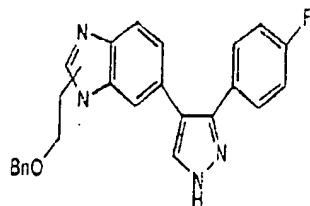
[0256]

Working Example 56

1 - (2 -benzyloxy ethyl) - 5 or 6 - { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1
H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0257]

[Chemical Formula 99]



【0258】

実施例 26 の化合物(4g)を DMF(40ml)に溶解させ氷冷下 NaH(0.78g;60% oil dispersion)を徐々に加えた。

室温で 30 分間攪拌後ベンジルオキシエチル クロライド(1.8g)を加えた。

70 deg C で 4 時間加熱した後、反応液を室温に戻し、H₂O 50ml,AcOEt 200ml を加えた。

有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣(3.1g)を EtOH(40ml)に溶かし 4NHCl-ジオキサン溶液(3ml)を加え 1 時間加熱還流した。

反応液を室温に戻し、NaHCO₃aq で中和、H₂O を加え AcOEt(200ml)で抽出、飽和食塩水で洗浄 MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルクロマト グラフイー に て 精 製 (CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1)すると第 1 溶出物として 6-ピラゾール体が 720mg、第 2 溶出物として、5-ピラゾール体が 780mg、各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):3.70(2H,t,J=5.0Hz),4.26(2H,t,J=5.0Hz),4.44(2H,s),6.94~6.99(2H,m),7.13~7.16(2H,m),7.21(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz),7.23~7.24(3H

[0258]

Melting compound (4 g) of Working Example 2 6 in DMF (40 ml), it added under ice cooling NaH (0.78 g;60% oil dispersion) gradually.

30 min agitation later benzyloxy ethyl chloride (1.8 g) was added with the room temperature.

4 hours after heating with 70 deg C, reaction mixture was reset to room temperature,H₂O 50 ml,AcOEt 200 ml was added.

organic layer was washed with saturated saline, after Mg SO₄ drying, solvent was removed.

It melted residue (3.1 g) which it acquires in EtOH (40 ml) and 1 hour heating and refluxing it did including 4 NHCl-dioxane solution (3 ml).

5 -pyrazole body you acquired you reset reaction mixture to room temperature,neutralized with NaHCO₃aq, you extracted with AcOEt (200 ml) including H₂O, after washing Mg SO₄ drying, removed solvent with the saturated saline and it refines with silica gel chromatography (CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1) with as first eluted substance 6 -pyrazole thebody as 720 mg、 second eluted substance, as each amorphous state solid of 780 mg、 .

6 -pyrazole body

5-ピラゾール体

5-pyrazole body

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.81(2H,t,J=5.2Hz), 4.35(2H,t,J=5.2Hz), 4.89(2H,s), 6.96~7.00(2H,m), 7.16~7.20(3H,m), 7.26~7.30(4H,m), 7.42~7.45(2H,m), 7.72(1

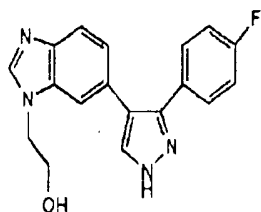
[0259]

実施例 57

1-ヒドロキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0260]

【化 100】



[0261]

1-ベンジルオキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 360mg を MeOH 10ml に溶かし 10% Pd-C360mg を加え H₂ 雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。

反応液をセライト濾過し、H₂O を加え AcOEt 20ml にて抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO₄ 乾燥後溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製する(CH₂Cl₂-CH₂Cl₂/MeOH=98/2)と標題化合物が 186mg 白色結晶として得られた。

[0259]

Working Example 57

1-hydroxyethyl-6-{3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl} benzimidazole

[0260]

[Chemical Formula 100]

[0261]

1-benzyloxy ethyl — 6 - it melted {3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl} benzimidazole 360 mg in MeOH 10 ml and 2 hours it agitated with room temperature under H₂ atmosphere including 10% Pd-C360 mg.

celite filtration it did reaction mixture, it extracted with AcOEt 20 ml including the H₂O, washed with saturated saline, after Mg SO₄ drying removed solvent.

residue which it acquires is refined (CH₂Cl₂-CH₂Cl₂/MeOH=98/2) with title compound acquired with silica gel chromatography as 186 mg white

題化合物が 186mg 白色結晶として得られた。

crystal.

m.p.: 199~201 deg C

m.p.: 199~201 deg C

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.64(2H,t,J=5Hz), 4.18(2H,t,J=5Hz), 4.93(1H,t,J=5Hz), 7.04(1H,d,J=8.2Hz), 7.08~7.22(2H,m), 7.43~7.46(3H,m), 7.55(1H,d,J=8.2Hz)

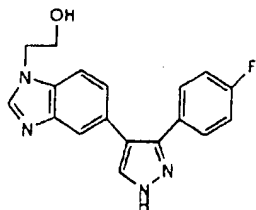
【0262】

実施例 58

1-ヒドロキシエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0263】

【化 101】



【0264】

1-ベンジルオキシエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 300mgを用い、実施例 57と同様にして標題化合物が 108mg 白色結晶として得られた。

m.p.: 235~237 deg C

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.72(2H,dt,J=5.10Hz), 4.26(2H,dd,J=5.10Hz), 4.98(1H,t,J=5Hz), 7.09~7.15(3H,m), 7.41~7.45(2H,m), 7.48(1H,s), 7.52(1H,d,J=8.4Hz)

【0262】

Working Example 58

1-hydroxyethyl-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

【0263】

[Chemical Formula 101]

【0264】

1-benzyloxy ethyl — 5 - making use of {3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl} benzimidazole 300 mg, to similar to the Working Example 57 title compound it acquired as 108 mg white crystal.

m.p.: 235~237 deg C

【0265】

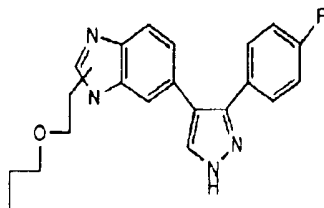
実施例 59

1-(2-プロピルオキシエチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-(2-プロピルオキシエチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0266】

【化 102】



【0267】

実施例 26 の化合物(100mg)を DMF(2ml)に溶解させ 氷 冷 下 NaH(21mg:60%oil dispersion)を徐々に加えた。

室温で 30 分間攪拌後、プロピルオキシエチルクロライド(36mg)を加えた。

70 deg C で 3 時間加温した後、反応液を室温に戻し H₂O 10ml、AcOEt 50ml 加えた。

有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO₄ 乾燥後溶媒を留去した。

得られた残渣を EtOH 10ml に溶解させ 4N HCl-ジオキサン溶液(0.3ml)を加えて 1 時間加熱還流した。

反応液を室温に戻し、NaHCO₃aq で中和、H₂O を加え AcOEt60ml で抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO₄ 乾燥後溶媒を留去しシリカゲルクロマト

【0265】

Working Example 59

1 - (2 -propyl oxyethyl) - 6 - { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

1 - (2 -propyl oxyethyl) - 5 - { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

【0266】

【Chemical Formula 102】

【0267】

Melting compound (100 mg) of Working Example 2 6 in DMF (2 ml), it added under ice cooling NaH (21 mg:60%oil dispersion) gradually.

30 min agitation later, propyl oxyethyl chloride (36 mg) was added with room temperature.

3 hours after heating with 70 deg C and, you reset reaction mixture to the room temperature H₂O 10 ml, AcOEt 50 ml added.

organic layer was washed with saturated saline, after Mg SO₄ drying solvent was removed.

Melting residue which it acquires in EtOH 10 ml, 1 hour heating and refluxing it did including 4 N HCl-dioxane solution (0.3 ml).

5 -pyrazole body you acquired you reset reaction mixture to room temperature, neutralized with NaHCO₃aq, you extracted with AcOEt60 ml including the H₂O, washed with saturated

JP1996183787A

1996-7-16

グラフィーにて精製
(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1)すると第1溶出物
として6-ピラゾール体が54mg、第2溶出物とし
て5-ピラゾール体が54mg 各々アモルファス状
固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):0.85(3H,t,J=7.4Hz),1.52(2H,q,J=7.4Hz),3.32(2H,t,J=6.6Hz),3.65(2H,t,J=5.2Hz),4.23(2H,t,J=5.2Hz),7.17(2H,m),7.22(1H,dd,J=1.0

saline, after Mg SO₄ drying removed solvent and it refines
with silica gel chromatography
(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1) with as first eluted substance
6-pyrazole body as 54 mg, second eluted substance as each
amorphous state solid of 54 mg.

6-pyrazole body

5-ピラゾール体

5-pyrazole body

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm):0.87(3H,t,J=7.4Hz),1.55(2H,q,J=7.4Hz),3.37(2H,t,J=6.2Hz),3.77(2H,t,J=5.1Hz),4.33(2H,t,J=5.1Hz),6.98~7.03(2H,m),7.19(1H,dc

【0268】

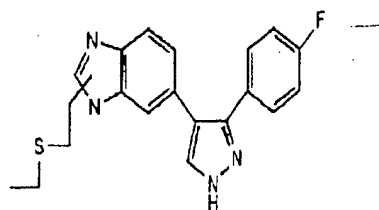
実施例 60

1-エチルチオエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-エチルチオエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0269】

【化 103】



【0270】

実施例 26 の化合物(400mg)を用い実施例 59 と同様に 6-ピラゾール体 26mg、5-ピラゾール体 27mg 各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 1.23(3H,t,J=7.5Hz), 2.47(2H,q,J=7.5Hz), 2.97(2H,t,J=7.0Hz), 4.37(2H,t,J=7.0Hz), 6.99~7.03(2H,m), 7.21(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.3

{0268}

Working Example 60

1-ethyl thio ethyl-6- {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4-yl } benzimidazole

1-ethyl thio ethyl-5- {3 - (4 -fluorophenyl) - 1 H-pyrazole-4-yl } benzimidazole

{0269}

{Chemical Formula 103}

{0270}

Making use of compound (400 mg) of Working Example 2 6 to similar to Working Example 59 itacquired 6 -pyrazole as each amorphous state solid of body 26 mg、5-pyrazole body 27 mg.

6 -pyrazole body

1996-7-16

5-pyrazole body

(ppm): 1.22(3H,t,J=7.4Hz), 2.47(2H,q,J=7.4Hz), 2.96(2H,t,J=7.0Hz), 4.37(2H,t,J=7.0Hz), 6.93–6.98(2H,m), 7.21(1H,dd,J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.3

[0271]

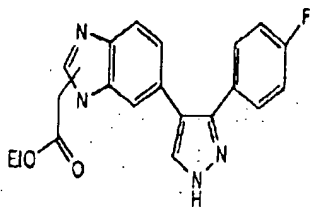
Working Example 61

1-ethoxy carbonyl methyl-6- { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1
H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

1-ethoxy carbonyl methyl-5- { 3 - (4 -fluorophenyl) - 1
H-pyrazole-4- yl } benzimidazole

[0272]

[Chemical Formula 104]



[0273]

To similar to Working Example 59 making use of compound (500 mg) of Working Example 2 6 6-pyrazole body 130 mg, 5-pyrazole bodies acquired as each amorphous state solid of

JP1996183787A

1996-7-16

られた。

120 mg.

6-ピラゾール体

6-pyrazole body

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm) 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 4.21(2H,q,J=7.1Hz), 4.80(2H,s), 6.89~7.03(2H,m), 7.18~7.19(1H,m), 7.25(1H,dd,J=1.5Hz,8.2Hz), 7.42~7.45(2H,

5-ピラゾール体

5-pyrazole body

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm) 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.90(2H,s), 6.98~7.03(2H,m), 7.22(1H,dd,J=1.5Hz,8.2Hz), 7.25(1H,s), 7.42~7.45(2H,m), 7.

【0274】

実施例 62

6-[2-シアノ-2-(2-チエニル)エテニル] イミダゾ
[1,2-a]ピリジン

【0275】

【化 105】

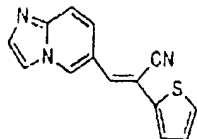
【0274】

Working Example 62

6 - { 2 -cyano -2- (2 -thienyl) ethenyl } imidazo { 1 and 2 -a }
pyridine

【0275】

[Chemical Formula 105]



【0276】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 294mg とチオフェン-2-アセトニトリル 255mg をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 300mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.10(1H, dd, J=4.0, 5.2Hz), 7.28(1H, br, s), 7.35(1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.41(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 7.67(1H, m), 7.69(1H, br, s, J=9.6Hz), 7.71

[0276]

Melting imidazo [1 and 2 -a] pyridine-6-carboxy aldehyde 294 mg and thiophene -2- acetonitrile 255 mg in ethanol 10 ml, 1 hour itagitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylete.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CHCl₃/MeOH=100/1), title compound it acquired (yield 300 mg) as amorphous state solid.

【0277】

実施例 63

6-[3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0278】

【化 106】

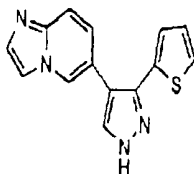
【0277】

Working Example 63

6 - { 3 - (2 -thienyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

【0278】

[Chemical Formula 106]



【0279】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)3.08ml の THF6ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)2.24ml を加え、同温度にて 20 分間搅拌した。

これに実施例 62 の化合物 300mg の THF6ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1.5 時間搅拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 1 時間搅拌した。

水 5ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂-IPE より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 81mg)。

m.p.:214~125 deg C

MS:267(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.10(1H,dd,J=3.6,5.2Hz), 7.09(1H,dd,J=0.8,3.6Hz), 7.19(1H,dd,J=2.0,9.2Hz), 7.31(1H,dd,J=0.8,5.2Hz), 7.58(1H,s), 7.63(1H,d,J=9.2

[0279]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 6 ml solution of 3.08 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 2.24 ml.

20 min applying THF 6 ml solution of compound 300 mg of Working Example 62 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 1 hour it agitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

Including water 5 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash、 drying, recrystallization does from the CH₂Cl₂-IP E title compound it acquired (yield 81 mg) as pale yellow crystal.

m.p.:214~125 deg C

MS:267 (MH⁺)

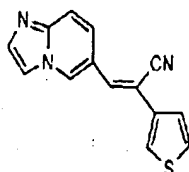
【0280】

実施例 64

6-[2-シアノ-2-(3-チエニル)エテニル] イミダゾ
[1,2-a]ピリジン

【0281】

【化 107】



【0282】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
293mg とチオフェン-3-アセトニトリル 270mg をエ
タノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラ
ートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で 1 時
間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマト
グラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製する
と、標題化合物がアモルファス状固体として得ら
れた(収量 400mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 7.36(1H,s), 7.37(1H,dd,J=1.2,4.8Hz), 7.44(1H,dd,J=2.8,4.8Hz), 7.63(1H,dd,J=1.2,2.8Hz), 7.67(1H,br,s), 7.69~7.72(3H,m), 8.71(1H,t

【0280】

Working Example 64

6 - { 2 -cyano -2- (3 -thienyl) ethenyl } imidazo { 1 and 2 -a }
pyridine

【0281】

【Chemical Formula 107】

【0282】

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde
293 mg and thiophene-3- acetonitrile 270 mg in ethanol 10
ml, 1 hour itagitated with room temperature including
methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is
refined with column chromatography (CHC
l₃/MeOH=100/1), title compound it acquired (yield 400 mg)
as amorphous state solid.

【0283】

実施例 65

6-[3-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン

【0284】

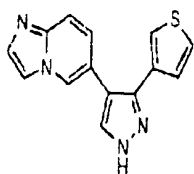
【0283】

Working Example 65

6 - { 3 - (3 -thienyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2
-a } pyridine

【0284】

【化 108】



[Chemical Formula 108]

【0285】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)4.4ml の THF8ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)3.2ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 64 の化合物 400mg の THF8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1.5 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 7.8ml を加え、室温にて 1 時間撹拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製した。

酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 75mg)。

m.p.: 220~221°

MS: 267(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 7.15(1H, dd, J=1.6, 9.2Hz), 7.20(1H, br, d, J=4.4Hz), 7.35~7.40(2H, m), 7.56(1H, br, s), 7.61(1H, dd, J=0.6, 9.2Hz), 7.66(1H, br, s)

[0285]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 8 ml solution of 4.4 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) including 3.2 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 400 mg of Working Example 64 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 1 hour it agitated with room temperature including THF solution 7.8 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CHC l₃/MeOH=100/1).

When recrystallization it does from ethylacetate, title compound it acquired (yield 75 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.: 220~221 deg

MS: 267 (MH⁺)

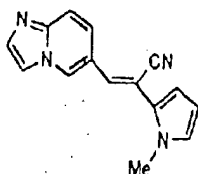
【0286】

実施例 66

6-[2-シアノ-2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル] イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0287】

【化 109】



【0288】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 366mg と 1-メチル-2-ピロールアセトニトリル 311mg をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で 19.5 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 310mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.81(3H,s), 6.18(1H,dd,J=2.8,3.6Hz), 6.39(1H,dd,J=2.0,3.6Hz), 6.75(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.11(1H,s), 7.66(1H,s), 7.68(1H,s), 7.69(1H

【0286】

Working Example 66

6 - { 2 - cyano - 2 - (1 - methyl pyrrole - 2 - yl) ethenyl } imidazo { 1 and 2 - a } pyridine

【0287】

【Chemical Formula 109】

【0288】

Melting 1 - methyl - 2 - pyrrole acetonitrile 311 mg imidazo { 1 and 2 - a } pyridine-6-carboxy aldehyde 366 mg and in ethanol 10 ml, 19.5 hours itagitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CHC l₃), title compound it acquired (yield 310 mg) as amorphous state solid.

【0289】

実施例 67

6-[3-(1-メチルピロール-2-イル)-1H-ピラゾール

【0289】

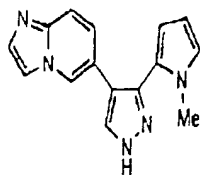
Working Example 67

6 - { 3 - (1 - methyl pyrrole - 2 - yl) - 1 H - pyrazole - 4 - yl }

-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0290】

【化 110】



【0291】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液、TCI)3.3ml の THF6ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)2.5ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 66 の化合物 310mg の THF8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 70mg)。

MS:264(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.37(3H,s), 6.25(1H,dd,J=2.4,3.6Hz), 6.34(1H,dd,J=2.0,3.6Hz), 6.76(1H,dd,J=2.0,2.4Hz), 7.09(1H,dd,J=1.6,9.4Hz), 7.50(1H,br,s), 7.

imidazo { 1 and 2 -a } pyridine

【0290】

【Chemical Formula 110】

【0291】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution、TCI) in THF 6 ml solution of 3.3 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 2.5 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 31 0 mg of Working Example 66 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 1.5 hours it agitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash、 drying, refines with column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH=100/1),title compound it acquired (yield 70 mg) as amorphous state solid.

MS:264 (MH⁺)

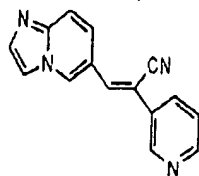
[0292]

実施例 68

6-[2-シアノ-2-(3-ピリジル)エテニル] イミダゾ
[1,2-a]ピリジン

[0293]

【化 111】



[0294]

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
440mg と 3-ピリジルアセトニトリル 388mg をエタ
ノール 12ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラート
のメタノール溶液 0.2ml を加え、室温で 22.5 時
間撹拌した。

反応液より溶媒を留去すると、標題化合物がア
モルファス状固体として得られた(収量 300mg)。

これを未精製のまま次の反応に用いた。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 7.55(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.68(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.6Hz), 7.95(1H, d, J=9.6Hz), 8.10~8.16(3H, m), 8.63(1H, d, J=4.8Hz), 8.95(1H, d, J=

[0292]

Working Example 68

6 - { 2 -cyano -2- (3 -pyridyl) ethenyl } imidazo { 1 and 2 -a }
pyridine

[0293]

[Chemical Formula 111]

[0294]

Melting 3 -pyridyl acetonitrile 388 mg imidazo { 1 and 2 -a }
pyridine-6-carboxy aldehyde 440 mg and in ethanol 12 ml,
22.5 hours itagitated with room temperature including
methanol solution 0.2 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, title
compound it acquired (yield 300 mg) as amorphous state
solid.

This unpurified way it used for following reaction.

[0295]

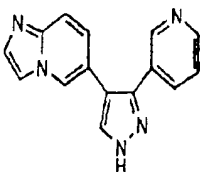
[0295]

実施例 69

6-[3-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0296]

【化 112】



[0297]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液、TCI)3.2ml の THF6ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチリチウム (1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)2.3ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 68 の化合物 300mg の THF8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 3.5 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフッ化物の THF 溶液 7ml を加え、室温にて 2 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=100/2)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 60mg)。

MS:262(MH⁺)¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):7.01(1H,dd,J=1.6,9.2Hz),7.34~7.40((1H,br),7.52(1H,d,J=9.2Hz),7.56(1H,d,J=1.2Hz),7.80(1H,ddd,J=1.8,1.8,7.6Hz),7.90(1H,s),8.1

Working Example 69

6 - { 3 - (3 - pyridyl) - 1 H - pyrazole - 4 - yl } imidazo { 1 and 2 - a } pyridine

[0296]

[Chemical Formula 112]

[0297]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n - hexane solution, TCI) in THF 6 ml solution of 3.2 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n - butyl lithium (1.6 mol/l: n - hexane solution) including 2.3 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 300 mg of Working Example 68 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 3.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 100 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2 hours it agitated with room temperature including THF solution 7 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

When it removes solvent from reaction mixture, after water wash, drying, refineswith column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH=100/2), title compound it acquired (yield 60 mg) as amorphous state solid.

MS:262 (MH⁺)

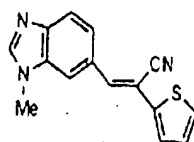
[0298]

Working Example 70

1-methyl-6- {2 -cyano -2- (2 -thienyl) ethenyl }
benzimidazole

[0299]

[Chemical Formula 113]



[0300]

Melting compound 31.7 mg, thiophene-2-acetonitrile 266 mg of Production Example 8 in ethanol 12 ml, 17.5 hours it agitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$), title compound it acquired (yield 340 mg) as amorphous state solid.

(ppm): 3.91 (3H, s), 7.09 (1H, ddd, J=0.8, 4.8, 3.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J=0.8, 4.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J=0.8, 3.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, br, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s).

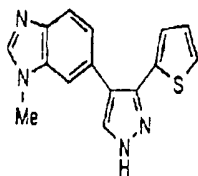
{0301}

Working Example 71

1-methyl-6- {3 - (2 -thienyl) - 1 H-pyrazole-4- yl }
benzimidazole

[0302]

[Chemical Formula 114]



【0303】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)3.4ml の THF6ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)2.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 70 の化合物 340mg の THF6ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1.5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 7ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈殿が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/2)にて精製した。

CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 116mg)。

m.p.:225~226 deg C

MS:281(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):3.79(3H,s),6.86~6.94(1H,m),7.16(1H,br,d,J=7.6Hz),7.38(1H,br,s),7.53(1H,d,J=1.6Hz),7.60(1H,d,J=7.6Hz),7.90(1H,br,s),8.16(1H

[0303]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 6 ml solution of 3.4 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 2.6 ml.

20 min applying THF 6 ml solution of compound 340 mg of Working Example 70 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 3 hours it agitated with room temperature including THF solution 7 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash、 drying, refined with column chromatography (CHC l₃/MeOH=100/2).

When recrystallization it does from CH₂Cl₂, title compound it acquired (yield 116 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.:225~226 deg C

MS:281 (MH⁺)

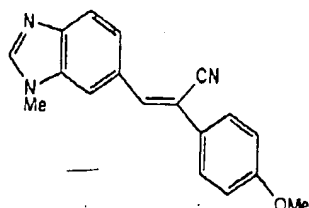
【0304】

実施例 72

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-メキシフェニル)エチニル]ベンズイミダール

【0305】

【化 115】



【0306】

製造例 8 の化合物 1500mg、4-メキシフェニルアセトニトリル 1519mg をエタノール 25ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.5ml を加え室温で 2.5 時間撹拌した。

反応液に 1N-HCl 3ml を加えたのちクロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をそのまま次の反応に用いた(収量 3.5g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.87(3H,s), 3.92(3H,s), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.58(1H,s), 7.61(1H,dd,J=1.4,8.4Hz), 7.64(2H,d,J=8.8Hz), 7.84(1H,d,J=8.4Hz), 7.96(1H,

【0304】

Working Example 72

1-methyl-6-{2-cyano-2-(4-methoxyphenyl)ethynyl}benzimidazole

【0305】

【Chemical Formula 115】

【0306】

Melting compound 1500 mg, 4-methoxyphenyl acetonitrile 1519 mg of Production Example 8 in ethanol 25 ml, 2.5 hours it agitated with room temperature including methanol solution 0.5 ml of 28% sodium methylate.

After adding 1 N-HCl 3 ml to reaction mixture, it extracted with chloroform, the saturated aqueous sodium bicarbonate solution, with water and saturated saline after washing, dried the organic layer with anhydrous magnesium sulfate.

Removing solvent, it used residue which it acquires for the following reaction that way (yield 3.5g).

【0307】

実施例 73

1-メチル-6-[3-(4-メキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

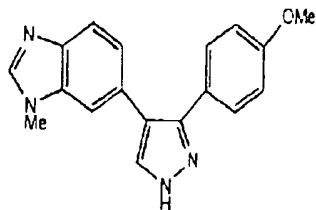
【0307】

Working Example 73

1-methyl-6-{3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl}benzimidazole

【0308】

【化 116】



【0309】

トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液)1.6mlの THF3ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチリチウム(1.6mol/l:n-ヘキサン溶液)1.2mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。

これに実施例 72 の化合物 173mg の THF3ml 溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン30mlで抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3.5ml を加え、室温にて2.5時間攪拌した。

水 10ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 54mg)。

m.p.:240~242 deg C

MS:305(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):3.68(3H,s),3.70(3H,s),6.85(2H,br,s),6.98(1H,dd,J=1.6,8.4Hz),7.28(2H,d,J=8.8Hz),7.42(1H,br,s),7.47(1H,d,J=8.4Hz),8.08(1H,s),1

[0308]

[Chemical Formula 116]

[0309]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 3 ml solution of 1.6 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 1.2 ml.

20 min applying THF 3 ml solution of compound 173 mg of Working Example 72 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 30 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2.5 hours it agitated with room temperature including THF solution 3.5 ml of 1 Mtetra butyl ammonium fluoride.

When THF is removed under vacuum including water 10 ml, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash、 drying, recrystallization does from the CH₂Cl₂ title compound it acquired (yield 54 mg) as pale yellow crystal.

m.p.:240~242 deg C

MS:305 (MH⁺)

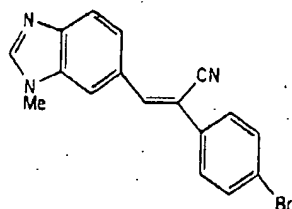
[0310]

実施例 74

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]ベンズイミダール

[0311]

[化 117]



[0312]

製造例 8 の化合物 297mg、4-ブロモフェニルアセトニトリル 407mg をエタノール 8ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラート 0.5ml を加え室温で 5 時間撹拌した。

析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が黄白色固体として得られた (収量 257mg)。

m.p.: 141 deg C

MS: 338 (MH⁺)¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 3.87 (3H, s), 7.72 (4H, br, s), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J=0.8, 8.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s)

[0313]

実施例 75

1-メチル-6-[3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0314]

[化 118]

[0310]

Working Example 74

1-methyl-6-{2-cyano-2-(4-bromophenyl)ethenyl}benzimidazole

[0311]

[Chemical Formula 117]

[0312]

Melting compound 297 mg, 4-bromophenyl acetonitrile 407 mg of Production Example 8 in ethanol 8 ml, 5 hours it agitated with room temperature including 28% sodium methylate 0.5 ml.

When it filters crystal which it precipitated, cold ethanol washing does, dries, title compound it acquired (yield 257 mg) as yellowish white solid.

m.p.: 141 deg C

MS: 338 (MH⁺)

¹H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 3.87 (3
H, s), 7.72 (4
H, br, s), 7.78
(1 H, d, J=8.8
Hz), 7.88 (1
H, dd, J=0.8, 8.8
Hz), 8.17 (1
H, s), 8.21 (1
H, s), 8.34 (1
H, s)

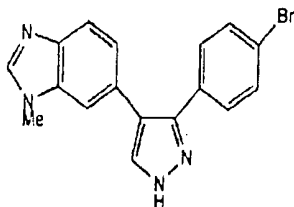
[0313]

Working Example 75

1-methyl-6-{3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole-4-yl}benzimidazole

[0314]

[Chemical Formula 118]



【0315】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2ml の THF 5ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.45ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 74 の化合物 257mg の THF 5ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた(収量 130mg)。

m.p.: 273 deg C

MS: 353(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.76(3H, s), 7.01(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, br, s), 7.47, ~7.55(2H, m), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 8.14(1H, s)

[0315]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution, TCI) in THF 5 ml solution of 2 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 1.45 ml.

20 min applying THF 5 ml solution of compound 257 mg of Working Example 74 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2 hours it agitated with room temperature including THF solution 5 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash, drying, recrystallization does from the CH₂Cl₂ title compound it acquired (yield 130 mg) as white crystal.

m.p.: 273 deg C

MS: 353 (MH⁺)

【0316】

実施例 76

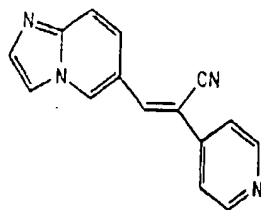
[0316]

Working Example 76

6-[2-シアノ-2-(4-ピリジル)エテニル] イミダゾ
[1,2-a]ピリジン

【0317】

【化 119】



【0318】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド
297mg 4-ピリジルアセトニトリル塩酸塩 630mg
をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメ
チラートのメタノール溶液0.6mlを加え、室温で6
時間撹拌した。

反応液をセライト濾過した後、反応液より溶媒を
留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー
(CHCl₃~CHCl₃/MeOH=100/1→100/2)にて精製
すると、標題化合物がアモルファス状固体として
得られた(収量 320mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm):7.68(1H,d,J=1.2Hz),7.72(2H,d,J=6.4Hz),7.76(1H,d,J=9.6Hz),7.98(1H,d,J=2.0,9.6Hz),8.15(1H,s),8.32(1H,s),8.70(2H,d,J=6.4Hz),

6 - { 2 -cyano -2- (4 -pyridyl) ethenyl } imidazo { 1 and 2 -a }
pyridine

【0317】

[Chemical Formula 119]

【0318】

Melting imidazo { 1 and 2 -a } pyridine-6-carboxy aldehyde
297 mg 4- pyridyl acetonitrile acetate 630 mg in ethanol 10
ml, 6 hours it agitated with the room temperature including
methanol solution 0.6 ml of 28% sodium methylete.

When celite filtration after doing reaction mixture, solvent is
removed from the reaction mixture, residue is refined with
column chromatography (CHC 1₃~CHC
1₃/MeOH=100/1→100/2), title compound it acquired(yield
320 mg) as amorphous state solid.

【0319】

実施例 77

6-[3-(4-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン

【0320】

【化 120】

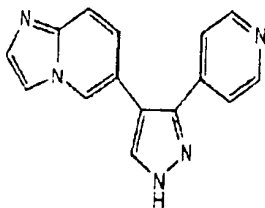
【0319】

Working Example 77

6 - { 3 - (4 -pyridyl) - 1 H-pyrazole-4- yl } imidazo { 1 and 2
-a } pyridine

【0320】

[Chemical Formula 120]



【0321】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2.8 ml の THF 6 ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチリチウム (1.6 mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.1 ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 76 の化合物 320 mg の THF 6 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50 ml で抽出したところ、結晶が析出した。

得られた結晶に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3 ml を加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。

水 10 ml を加え、減圧下に THF を留去すると沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂、IPE より再結晶すると標題化合物が淡褐色結晶として得られた(収量 65 mg)。

m.p.: 246 deg C

MS: 262 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(ppm): 6.98 (1H, dd, J=1.4, 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.47 (2H, d, J=5.8 Hz), 8.49 (1H, br)

[0321]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution, TCI) in THF 6 ml solution of 2.8 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) including 2.1 ml.

20 min applying THF 6 ml solution of compound 320 mg of Working Example 76 in this, while dripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, when it extracts with dichloromethane 50 ml, crystal precipitated.

In crystal which it acquires 1.5 hours it agitated with room temperature including THF solution 3 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash, drying, recrystallization does from the CH₂Cl₂, IPE title compound it acquired (yield 65 mg) as light brown crystal.

m.p.: 246 deg C

MS: 262 (MH⁺)

【0322】

製造例 14

ジエチル(1-シアノエチル)ホスホネート

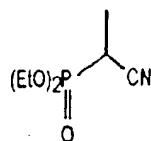
[0322]

Production Example 14

diethyl (1-cyanoethyl) phosphonate

[0323]

[化 121]



[0324]

1,2-ジメトキシエタン 8ml に水素化ナトリウム (Ca.60% in mineral oil) 201mg を懸濁させ、そこにジエチルシアノメチルフォスホネート 887mg を加えた。

室温で 1 時間攪拌したのち、ヨウ化メチル 730mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

水を 5ml 加えクロロホルム 30ml で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒留去したものを粗精製のまま次の反応に用いた(収量 950mg)。

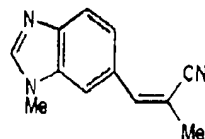
[0325]

実施例 78

1-メチル-6-(2-シアノ-1-プロペニル)ベンズイミダール

[0326]

[化 122]



[0327]

テトラヒドロフラン 5ml に水素化ナトリウム (Ca.60% in mineral oil) 206mg を懸濁させ、そこにジエチル(1-シアノエチル)ホスホネート 950mg の THF 5ml 溶液を加えた。

0 deg C で 1 時間攪拌したのち、製造例 8 の化合物 720mg の THF 10ml 溶液を加えて、0 deg C でさらに 2 時間攪拌した。

反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

[0323]

[Chemical Formula 121]

[0324]

sodium hydride (Ca.60% in mineral oil) suspension doing 201 mg in 1 and 2 -dimethoxyethane 8 ml, it added diethyl cyanomethyl phosphonate 887 mg there.

1.5 hours it agitated with room temperature 1 hour after agitating, including methyl iodide 730 mg with room temperature.

It extracted water with 5 ml adding chloroform 30 ml, dried with the anhydrous magnesium sulfate.

Those which solvent removal are done while it was a crude purification were used for the following reaction, (yield 950 mg).

[0325]

Working Example 78

1 -methyl-6- (2 -cyano -1- propenyl) benz イミ Dahl

[0326]

[Chemical Formula 122]

[0327]

sodium hydride (Ca.60% in mineral oil) suspension doing 206 mg in tetrahydrofuran 5 ml, it added the THF 5 ml solution of diethyl (1 -cyanoethyl) phosphonate 950 mg there.

Furthermore 2 hours it agitated with 0 deg C 1 hour after agitating, including THF 10 ml solution of compound 720 mg of Production Example 8 with 0 deg C.

In reaction mixture after extracting with dichloromethane including water, the water wash, you washed organic layer next with saturated saline, dried with anhydrous magnesium sulfate.

溶媒留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)で精製し、標題化合物 200mg が得られた。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 2.22(3H,d,J=1.6Hz), 3.88(3H,s), 7.29(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.34~7.38(2H,m), 7.81(1H,d,J=8.4Hz), 7.94(1H,s)

sulfate.

solvent removal after doing, it refined with silica gel column chromatography (CHCl₃), title compound 200 mg acquired.

^δ <sup>1H-nmr
(CD Cl₃); de
(ppm): 2.22
(3 H,d,J=1.6
Hz), 3.88 (3
H,s), 7.29 (1
H,dd,J=1.6,8.4
Hz), 7.34 -
7.38 (2 H,m),
7.81 (1
H,d,J=8.4
Hz), 7.94 (1
H,s)

【0328】

実施例 79

1-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベン
ズイミダゾール

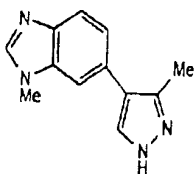
【0328】

Working Example 79

1-methyl-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) benzimidazole

【0329】

【化 123】



【0329】

[Chemical Formula 123]

【0330】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン
溶液) 2.45ml の THF 5ml 溶液に -78 deg C にて
n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン 溶
液) 1.8ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 78 の化合物 200mg の THF 5ml
溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させなが
ら 4.5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタ
ン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフ
ロリドの THF 溶液 7ml を加え、室温にて 2.5 時
間攪拌した。

【0330】

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane
solution) in THF 5 ml solution of 2.45 ml - with 78 deg C 20
min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6
mol/l: n- hexane solution) including 1.8 ml.

20 min applying THF 5 ml solution of compound 200 mg of
Working Example 78 in this, whiledripping, temperature rise
doing gradually 4.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted
with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous
magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2.5 hours it agitated with room
temperature including THF solution 7 ml of 1 Mtetra butyl
ammonium fluoride.

水 10ml を加え減圧下に THF を留去すると沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1→100/2→100/10)にて精製したのち、再度カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Acetone=1/2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 80mg)。

m.p.: 198 deg C

MS: 213 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 2.39(3H,s), 3.83(3H,s), 7.28(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.55(1H,d,J=1.6Hz), 7.62(1H,d,J=8.4Hz), 8.12(1H,s), 12.60(1H,br,s)

When THF is removed under vacuum, including water 10 ml precipitation occurred.

When it filters this, after water wash, drying, after refining with the column chromatography (CHCl₃/MeOH=100/1→100/2→100/10), it refines for second time with column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone=1/2), title compound it acquired (yield 80 mg) as pale yellow crystal.

m.p.: 198 deg C

MS: 213 (MH⁺)

^δ <sup>1H
(DMSO-d₆)
(ppm): 2
H,s), 3.8
H,s), 7.2
H,dd,J=1
Hz), 7.55
H,d,J=1.6
7.62 (1
H,d,J=8.4
8.12 (1
H,s), 12.6
H,br,s)

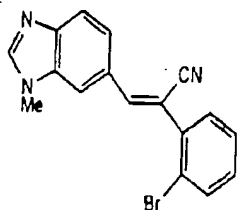
【0331】

実施例 80

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(2-ブロモフェニル)エチニル]ベンズイミダール

【0332】

【化 124】



【0333】

製造例 8 の化合物 243mg、2-ブロモフェニルアセトニトリル 302mg をエタノール 8ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラート 0.1ml を加え 0 deg C で 3 時間、ついで室温で 4 時間、そして 4 deg C で 14 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃only→CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物を含む混合物が得られた(収量 320mg)。

【0331】

Working Example 80

1-methyl-6-{2-cyano-2-(2-bromophenyl)ethynyl}benzimidazole

【0332】

[Chemical Formula 124]

【0333】

Melting compound 243 mg, 2-bromophenyl acetonitrile 302 mg of Production. Example 8 in ethanol 8 ml, with 0 deg C 3 hours, next with room temperature 14 hours it agitated with 4 hours, and 4 deg C including 28% sodium methyllate 0.1 ml.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CHCl₃only→CHCl₃/MeOH=100/1), mixture which includes title compound acquired (yield 320 mg).

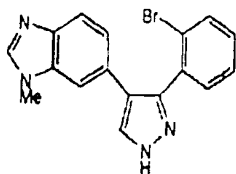
[0334]

実施例 81

1-メチル-6-[3-(2-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0335]

[化 125]



[0336]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)1.65ml の THF 5ml 溶液に -78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.2ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 80 の化合物 320mg の THF 3.5ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3ml を加え、室温にて 3 時間撹拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈殿が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=100/1)にて精製した。

CH₂Cl₂ より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた(収量 30mg)。

m.p.: 263 deg C

MS: 353 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃)

(ppm): 3.70(3H, s), 7.15(1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.18(1H, m), 7.28~7.37(3H, m), 7.66(1H, d, J=8.4 Hz), 7.69(1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 7.81(1H, s), 7.90(

[0334]

Working Example 81

1-methyl-6-[3-(2-bromophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]benzimidazole

[0335]

[Chemical Formula 125]

[0336]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 5 ml solution of 1.65 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) including 1.2 ml.

20 min applying THF 3.5 ml solution of compound 320 mg of Working Example 80 in this, while dripping, temperature rise doing gradually 2 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 3 hours it agitated with room temperature including THF solution 3 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH=100/1).

When recrystallization it does from CH₂Cl₂, title compound it acquired (yield 30 mg) as the white crystal.

m.p.: 263 deg C

MS: 353 (MH⁺)

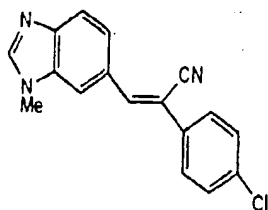
【0337】

実施例 82

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-クロロフェニル)エテニル]ベンズイミダール

【0338】

【化 126】



【0339】

製造例 8 の化合物 300mg、4-クロロフェニルアセトニトリル 291mg をエタノール 15ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.15ml を加え室温で 2 時間攪拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/2)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 480mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.93(3H,s), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 7.62~7.66(3H,m), 7.67(1H,s), 7.85(1H,d,J=8.4Hz), 7.98(1H,s), 8.23~8.24(1H,m)

【0337】

Working Example 82

1-methyl-6-[2-cyano-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]benzimidazole

【0338】

[Chemical Formula 126]

【0339】

Melting compound 300 mg, 4-chlorophenyl acetonitrile 291 mg of Production Example 8 in ethanol 15 ml, 2 hours it agitated with room temperature including methanol solution 0.15 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CHCl₃/MeOH=100/2), title compound it acquired (yield 480 mg) as amorphous state solid.

¹H-nmr
(CDCl₃);
δ (ppm): 3.93
(3 H,s), 7.44
(2 H,d,J=8.4
Hz), 7.62 -
7.66 (3 H,m),
7.67 (1 H,s),
7.85 (1
H,d,J=8.4
Hz), 7.98 (1
H,s), 8.23 -
8.24 (1 H,m)

【0340】

実施例 83

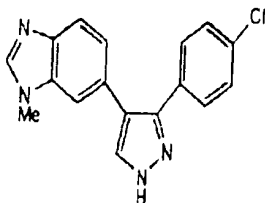
【0340】

Working Example 83

1-メチル-6-[3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール
4-イル]ベンズイミダゾール

[0341]

[化 127]



[0342]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン
溶液)3.95ml の THF 8ml 溶液に-78 deg C にて
n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶
液)2.9ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 82 の化合物 480mg の THF 8ml
溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させなが
ら 1.5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタ
ン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフ
ロリドの THF 溶液 8ml を加え、室温にて 2.5 時
間攪拌した。

水 20ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈
澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラ
フィー(CHCl₃/MeOH=100/1→100/2)にて精製し
た。

CHCl₃より再結晶すると標題化合物が白色結晶
として得られた(収量 232mg)。

m.p.: 268 deg C

MS: 309(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.76(3H,s), 7.02(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.31~7.45(4H,m), 7.48(1H,br,s), 8.15(1H,s), 13.10(1H,br,s)

1-methyl-6-[3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]
benzimidazole

[0341]

[Chemical Formula 127]

[0342]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane
solution) in THF 8 ml solution of 3.95 ml - with 78 deg C 20
min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6
mol/l: n-hexane solution) including 2.9 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 480 mg of
Working Example 82 in this, while dripping, temperature rise
doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted
with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous
magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2.5 hours it agitated with room
temperature including THF solution 8 ml of 1 M tetra butyl
ammonium fluoride.

When THF is removed under vacuum including water 20 ml,
precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column
chromatography (CHCl₃/MeOH=100/1→100/2).

When recrystallization it does from CHCl₃, title compound it
acquired (yield 232 mg) as the white crystal.

m.p.: 268 deg C

MS: 309 (MH⁺)

¹H-nmr
(DMSO-d₆); de
(ppm): 3.76 (3
H,s), 7.02 (1
H,dd,J=1.6,8.4
Hz), 7.31 -
7.45 (4 H,m),
7.48 (1
H,br,s), 8.15

(1 H,s),13.10

(1 H,br,s)

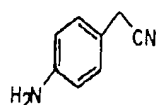
【0343】

製造例 15

【0344】

4-アミノフェニルアセトニトリル

【化 128】



【0345】

4-ニトロフェニルアセトニトリル 3.253g をメタノール 30ml、THF 5ml の混合溶媒に溶解し、そこに 10%パラジウム-カーボン 2.95g を懸濁させた。

反応系を水素で置換し、室温で 20 時間激しく搅拌した。

反応液をセライト濾過したのち、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃~CHCl₃/MeOH=100/1→100/2) で精製して標題化合物をろう状固体として 1.780g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.74(2H,s), 5.09(2H,br,s), 6.56(2H,d,J=8.4Hz), 6.96(2H,d,J=8.4Hz)

δ

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de (ppm):

3.74 (2 H,s), 5.09 (2 H,br,s), 6.56 (2 H,d,J=8.4 Hz), 6.96 (2 H,d,J=8.4 Hz)

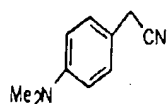
【0346】

製造例 16

4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルアセトニトリル

【0347】

【化 129】



【0348】

4-アミノフェニルアセトニトリル 1.780g を 37%ホルマリン水溶液 15ml に溶解し、そこにギ酸 10ml を加えて 10 時間加熱還流した。

炭酸水素ナトリウムで反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。

有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒留去

【0343】

Production Example 15

【0344】

4-amino phenyl acetonitrile

【Chemical Formula 128】

【0345】

4-nitrophenyl acetonitrile 3.253g were melted in mixed solvent of methanol 30 ml, THF 5 ml, 10% palladium-carbon 2.95g the suspension was done there.

It substituted reaction system with hydrogen, 20 hour agitated extremely with room temperature.

celite filtration after doing reaction mixture, solvent removal it did refined with the silica gel column chromatography (CHCl₃~CHCl₃/MeOH=100/1→100/2) and 1.780 g it acquired with title compound as wax condition solid.

【0346】

Production Example 16

4-(N,N-dimethylamino) phenyl acetonitrile

【0347】

【Chemical Formula 129】

【0348】

It melted 4-amino phenyl acetonitrile 1.780g in 37% formalin aqueous solution 15 ml, 10 hours heating and refluxing it did there including the formic acid 10 ml.

It neutralized reaction mixture with sodium hydrogen carbonate, extracted with chloroform.

water wash, you washed organic layer next with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate,

し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)で精製して標題化合物をろう状固体として180mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
(ppm): 2.85(6H,s), 3.82(2H,s), 6.69(2H,d,J=8.8Hz), 7.11(2H,d,J=8.8Hz)

solvent removal you did, it refined with silica gel column chromatography (CHC l₃) and 180 mg it acquired with title compound as wax condition solid.

δ <sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de (ppm): 2.85 (6 H,s), 3.82 (2 H,s), 6.69 (2 H,d,J=8.8 Hz), 7.11 (2 H,d,J=8.8 Hz)

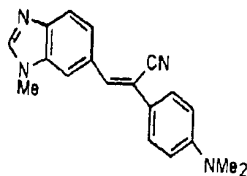
【0349】

実施例 84

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)エテニル]ベンズイミダール

【0350】

【化 130】



【0349】

Working Example 84

1-methyl-6- {2 -cyano -2- (4 -dimethylamino phenyl) ethenyl } benz イミ Dahl

【0350】

[Chemical Formula 130]

【0351】

製造例 8 の化合物 121mg、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルアセトニトリル 120mg をエタノール 4ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラート 0.03ml を加え室温で 6.5 時間攪拌した。

反応液に 1N-HCl 0.5ml を加えたのち、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)にて精製すると、標題化合物がアモルフラス状固体として得られた(収量 140mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.02(6H,s), 3.88(3H,s), 6.74(2H,d,J=9.2Hz), 7.50(1H,s), 7.57(2H,d,J=9.2Hz), 7.58(1H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.80(1H,d,J=8.4Hz), 7.92(1H,

【0351】

Melting compound 121 mg、4- (N, N- dimethylamino) phenyl acetonitrile 120 mg of Production Example 8 in ethanol 4 ml, 6.5 hours itagitated with room temperature including 28% sodium methylate 0.03 ml.

After adding 1 N- HCl 0.5 ml to reaction mixture, solvent was removed, it melted residue in chloroform and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution.

After drying organic layer with anhydrous magnesium sulfate, when solvent is removed, the residue is refined with column chromatography (CHC l₃), title compound it acquired (yield 140 mg) as the amorphous state solid.

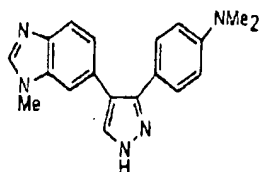
[0352]

実施例 85

1-メチル-6-[3-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

[0353]

【化 131】



[0354]

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10% n-ヘキサン溶液)1.83ml の THF4ml 溶液に-78 deg C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)1.35ml を加え、同温度にて 20 分間撹拌した。

これに実施例 84 の化合物 140mg の THF5ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 4 時間撹拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3ml を加え、室温にて 2 時間撹拌した。

水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Acetone=1/2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 40mg)。

m.p.: 199~201 deg C

MS: 318(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 2.85(6H,s), 3.78(3H,s), 6.66(2H,br,d,J=8.8Hz), 7.05(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.22(2H,br,d,J=8.8Hz), 7.48(1H,br,s), 7.51(1H,d,J=8.4Hz);

[0352]

Working Example 85

1-methyl-6-{3-(4-dimethylamino phenyl)-1H-pyrazole-4-yl} benzimidazole

[0353]

[Chemical Formula 131]

[0354]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n-hexane solution) in THF 4 ml solution of 1.83 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) including 1.35 ml.

20 min applying THF 5 ml solution of compound 140 mg of Working Example 84 in this, while dripping, temperature rise doing gradually 4 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 2 hours it agitated with room temperature including THF solution 3 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 10 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

When it filters this, after water wash, drying, refines with column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone=1/2), title compound it acquired (yield 40 mg) as pale yellow crystal.

m.p.: 199~201 deg C

MS: 318 (MH⁺)

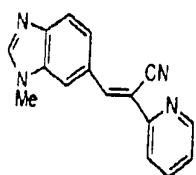
【0355】

実施例 86

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(2-ピリジル)エテニル]
ベンズイミダール

【0356】

【化 132】



【0357】

製造例 8 の化合物 321mg、2-ピリジルアセトニトリル 254mg をエタノール 12ml に溶解させ、28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え室温で 2.5 時間撹拌した。

反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量 460mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

(ppm): 3.88(3H,s), 7.43(1H,ddd,J=0.8,4.8,7.6Hz), 7.80(1H,d,J=8.4Hz), 7.84(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 7.98(1H,dd,J=1.2,8.4

【0355】

Working Example 86

1-methyl-6-{2-cyano-2-(2-pyridyl)ethenyl} benz Imi
Dahl

【0356】

[Chemical Formula 132]

【0357】

Melting compound 321 mg, 2-pyridyl acetonitrile 254 mg of Production Example 8 in ethanol 12 ml, 2.5 hours it agitated with room temperature including methanol solution 0.1 ml of 28% sodium methylate.

When solvent is removed from reaction mixture, residue is refined with column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH=100/1), title compound it acquired (yield 460 mg) as amorphous state solid.

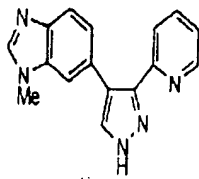
【0358】

实施例 87

1-メチル-6-[3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0359】

【化 133】



【0360】

トリメチルシリルジアゾメタン(約 10%*n*-ヘキサン溶液)4.3ml の THF12ml 溶液に-78 deg C にて *n*-ブチルリチウム (1.6mol/l *n*-ヘキサン溶液)3.1ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。

これに実施例 86 の化合物 460mg の THF8ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1.5 時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。

有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフ
ロリドの THF 溶液 15ml を加え、室温にて 3 時
間攪拌した。

水 30ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。

これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}=1/2$)にて精製した。

CH₂Cl₂-Et₂O より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 289mg)。

m.p.: 239 deg C

MS:276(MH⁺)¹H-NMR(CDCl₃)

(ppm): 3.85(3H,s), 7.19(1H,ddd, J=1.4, 4.8, 8.0Hz), 7.30(1H,d, J=8.0Hz), 7.35(1H,dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.44~7.45(1H,m), 7.48(1H,ddd, J=1.4, 8.0, 1

[0358]

Working Example 87

1-methyl-6- { 3 - (2 -pyridyl) - 1 H-pyrazole-4- yl }
benzimidazole

[0359]

[Chemical Formula 133]

[0360]

trimethylsilyl diazomethane (Approximately 10% n- hexane solution) in THF 12 ml solution of 4.3 ml - with 78 deg C 20 min itagitated with same temperature n- butyl lithium (1.6 mol/l: n- hexane solution) including 3.1 ml.

20 min applying THF 8 ml solution of compound 460 mg of Working Example 86 in this, whiledripping, temperature rise doing gradually 1.5 hours it agitated.

Including saturated ammonium chloride solution, it extracted with dichloromethane 50 ml.

fraction collection it did organic layer, dried with anhydrous magnesium sulfate, removed solvent.

In residue which it acquires 3 hours it agitated with room temperature including THF solution 15 ml of 1 M tetra butyl ammonium fluoride.

Including water 30 ml, when THF is removed under the vacuum, precipitation occurred.

It filtered this, after water wash, drying, refined with column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}=1/2$).

When recrystallization it does from $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$, title compound it acquired (yield 289 mg) as the pale yellow crystal.

m.p.:239 deg C

MS:276 (MH⁺)

JP1996183787A

1996-7-16